SUB REDACȚIA

VALERIU POPESCU

3

# TRATAT DE PEDIATRIE

EDITURA MEDICALĂ

SUB REDACȚIA
**Prof. dr. VALERIU POPESCU**

# TRATAT DE PEDIATRIE

## Vol. 3

Aparatul reno-urinar
Aparatul genital
Boli de metabolism
Intoxicațiile acute
Stările comatoase

*Colaboratori:*
**Dr. CONSTANTIN ARION, dr. DIMITRIE DRAGOMIR**

EDITURA MEDICALĂ ● BUCUREȘTI, 1985

## *Lista autorilor*

**Dr. CONSTANTIN-VIRGILIU ARION**, șef de lucrări la Facultatea de Pediatrie, medic primar la Clinica de Pediatrie 23 August, București

**Dr. DIMITRIE DRAGOMIR**, șef de lucrări la Facultatea de Pediatrie, medic primar la Clinica de Pediatrie 23 August, București

**Profesor dr. VALERIU I. POPESCU**, profesor de pediatrie la Facultatea de Pediatrie, șeful Clinicii de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii 23 August, București

# CUPRINS

Pag.

Lista de abrevieri . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 23

**1. APARATUL RENO-URINAR — Valeriu Popescu, Constantin Arion, Dimitrie Dragomir** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 27

- 1.1. Morfogeneza, creşterea şi dezvoltarea rinichiului . . . . . . 29
  - 1.1.1. Etape în dezvoltarea embriofetală a rinichiului . . . . . . 29
    - 1.1.1.1. Pronefrosul . . . . . . . . . . . . . . . . 29
    - 1.1.1.2. Mezonefrosul . . . . . . . . . . . . . . . 29
    - 1.1.1.3. Metanefrosul . . . . . . . . . . . . . . . 31
  - 1.1.2. Dezvoltarea porţiunii caudale a mugurelui ureteral . . . . . 33
  - 1.1.3. Inductorii morfogenezei renale . . . . . . . . . . . . 34
  - 1.1.4. Funcţia rinichiului fetal . . . . . . . . . . . . . . 35
  - 1.1.5. Creşterea şi dezvoltarea postnatală a rinichiului . . . . . . 35
  - 1.1.6. Relaţiile între procesele de creştere şi dezvoltare renală şi malformaţiile renale . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 36
  - 1.1.7. Caracteristicile rinichiului „imatur“ . . . . . . . . . . 36
  - Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . . . . 38
- 1.2. Date morfofuncţionale legate de aparatul excretor . . . . . . . 39
  - 1.2.1. Date structurale privind rinichiul normal . . . . . . . . . 39
    - 1.2.1.1. Structura macroscopică . . . . . . . . . . . . 39
    - 1.2.1.2. Structura microscopică . . . . . . . . . . . . 40
    - 1.2.1.3. Irigaţia renală . . . . . . . . . . . . . . . 43
  - 1.2.2. Date de fiziologie a rinichiului şi căilor excretorii . . . . . 45
    - 1.2.2.1. Filtrarea glomerulară . . . . . . . . . . . . 45
    - 1.2.2.2. Funcţiile tubulare . . . . . . . . . . . . . . 46
  - 1.2.3. Rinichiul ca organ de control . . . . . . . . . . . . . 49
    - 1.2.3.1. Rinichiul ca organ de control al concentraţiei electroliţilor plasmatici . . . . . . . . . . . . . . . . . . 49
    - 1.2.3.2. Rolul rinichiului în menţinerea echilibrului hidric şi osmotic, mecanismele de concentraţie şi diluţie ale urinii 51
    - 1.2.3.3. Rinichiul ca organ de control al echilibrului acidobazic (EAB) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 53
    - 1.2.3.4. Rolul rinichiului în reglarea presiunii arteriale . . . . 54
    - 1.2.3.5. Rolul rinichiului în reglarea metabolismului Ca++ şi P 56
    - 1.2.3.6. Rolul rinichiului în reglarea hematopoezei . . . . . 56
    - 1.2.3.7. Alte mecanisme fiziologice în care acţionează rinichiul . 57
  - Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . . . . 58

Pag.

1.3. Metode de explorare paraclinică . . . 59
1.3.1. Examenul biochimic și citologic al urinii . . . 59
1.3.1.1. Colectarea urinii pentru examenul biochimic și citologic 59
1.3.1.2. Recoltarea urinii prin cateterism vezical . . . 60
1.3.1.3. Recoltarea urinii prin puncție suprapubiană . . . 60
1.3.1.4. Recoltarea urinii pentru urocultură cantitativă . . . 61
1.3.1.5. Examenul citobacteriologic și biochimic al urinii . . . 61
1.3.1.6. Examenul biochimic al urinii . . . 66
1.3.2. Rolul unor examene biochimice sanguine pentru diagnostic . 67
1.3.2.1. Determinarea produșilor de retenție azotată în ser . . 67
1.3.2.2. Ionograma sanguină . . . 67
1.3.2.3. Echilibrul proteinelor sanguine . . . 68
1.3.2.4. Probele inflamatorii . . . 69
1.3.2.5. Evidențierea produșilor de degradare ai fibrinogenului (PDF) în sînge și în urină . . . 69
1.3.3. Explorarea enzimologică în bolile renale și ale căilor urinare . 69
1.3.4. Explorarea funcției renale . . . 69
1.3.4.1. Probe adresate specific unui sector al fiziologiei renale 70
1.3.4.2. Metode care apreciază rolul rinichiului ca organ de reglare a unor homeostazii ale organismului . . . 80
1.3.5. Explorarea radiologică a rinichiului și a căilor urinare . . . 84
1.3.5.1. Urografia endovenoasă . . . 84
1.3.5.2. Pielografia ascendentă . . . 87
1.3.5.3. Aortografia și angiografia renală selectivă . . . 87
1.3.5.4. Uretrocistografia micțională (UCM) . . . 87
1.3.6. Ecografia abdominală . . . 91
1.3.7. Explorarea radioizotopică a rinichiului și căilor urinare . . 91
1.3.7.1. Nefroscintigrama . . . 91
1.3.7.2. Nefrograma izotopică . . . 92
1.3.8. Explorarea histopatologică a rinichiului . . . 95
1.3.8.1. Indicațiile puncției biopsie renală . . . 96
1.3.8.2. Metode de practicare a puncției biopsie renală . . . 96
1.3.8.3. Examenul histologic al materialului prelevat prin puncție biopsie renală . . . 96
1.3.8.4. Complicațiile puncției biopsie renală . . . 96
1.3.9. Metode de explorare urologică la copil și indicațiile lor . . 97
Bibliografie selectivă . . . 97

1.4. Simptome și sindroame în bolile rinichiului și ale căilor urinare . . 98
1.4.1. Retenția acută de urină . . . 98
1.4.2. Incontinența de urină . . . 99
1.4.3. Enurezisul . . . 100
1.4.4. Polakiuria . . . 102
1.4.5. Proteinuria . . . 103
1.4.6. Hematuria . . . 107
1.4.7. Piuria . . . 114
1.4.8. Durerea în patologia renală și a căilor urinare . . . 114
1.4.9. Disuria . . . 115
1.4.10. Formațiunile tumorale abdominopelvine . . . 116
1.4.11. Mărirea de volum a rinichilor (nefromegalia) . . . 118
1.4.12. Hipertensiunea arterială . . . 118
1.4.13. Uropatia obstructivă . . . 120
1.4.14. Vezica neurogenă . . . 122
1.4.15. Cristaluria . . . 122

Pag.
1.4.16. Sindromul nefrotic . . . 126
1.4.17. Insuficiența renală cronică . . . 126
1.4.18. Insuficiența renală acută . . . 126
Bibliografie selectivă . . . 126
1.5. Malformațiile și anomaliile structurale congenitale ale rinichiului . . . 128
1.5.1. Anomaliile de număr, poziție și formă . . . 128
1.5.1.1. Rinichii supranumerari . . . 128
1.5.1.2. Agenezia renală unilaterală . . . 129
1.5.1.3. Ectopia renală . . . 130
1.5.1.4. Malrotația rinichiului(lor) . . . 133
1.5.1.5. Simfizele renale . . . 133
1.5.2. Anomaliile de dezvoltare a rinichiului (anomaliile structurale) . . . 135
1.5.2.1. Hipoplaziile renale . . . 135
1.5.2.2. Displaziile renale . . . 138
1.5.2.3. Bolile renale chistice . . . 141
1.5.2.4. Alte afecțiuni acompaniate de leziuni chistice renale . . . 153
Bibliografie selectivă . . . 155
1.6. Malformațiile căii urinare excretorii . . . 156
1.6.1. Anomaliile obstructive ale tractului urinar superior . . . 156
1.6.1.1. Hidrocalicele . . . 156
1.6.1.2. Hidronefroza secundară anomaliilor congenitale la nivelul joncțiunii pieloureterale . . . 156
1.6.1.3. Hidroureterul obstructiv „primar" . . . 159
1.6.1.4. Ureterul retrocav . . . 161
1.6.1.5. Valvele ureterale . . . 161
1.6.1.6. Stenoza primitivă a joncțiunii ureterovezicale . . . 162
1.6.1.7. Ureterocelul simplu . . . 164
1.6.1.8. Ureterocelul dezvoltat pe ureterul cu deschidere ectopică în cazul duplicității ureterale . . . 166
1.6.2. Deschiderea ectopică a ureterului . . . 167
1.6.2.1. Ectopia bilaterală a ureterului unic — cu deschidere uretrală sau cervicală — asociată cu aplazia trigonului vezical și a sistemului sfincterian . . . 169
1.6.3. Dedublarea căii urinare excretorii . . . 169
1.6.3.1. Bifiditatea pielo-ureterală . . . 171
1.6.3.2. Duplicitatea pielo-ureterală . . . 171
1.6.4. Alte anomalii congenitale ale tractului urinar superior . . . 172
1.6.4.1. Megacalicoza . . . 172
1.6.4.2. Diverticulii congenitali ai ureterului . . . 173
1.6.5. Anomaliile obstructive ale tractului urinar inferior (interesînd vezica urinară, colul vezical și uretra) . . . 174
1.6.5.1. Duplicațiile vezicale . . . 174
1.6.5.2. Diafragmele (perdelele, repliurile) trigonale . . . 175
1.6.5.3. Maladia de col vezical . . . 176
1.6.5.4. Valvele de uretră posterioară . . . 176
1.6.5.5. Dilatația congenitală a uretrei anterioare . . . 179
1.6.5.6. Stenoza meatală . . . 180
1.6.5.7. Agenezia peretelui abdominal *(prune belly syndrome)* . . . 181
1.6.6. Alte anomalii vezicale și urinare . . . 183
1.6.6.1. Extrofia vezicii urinare . . . 183
1.6.6.2. Diverticulii vezicali . . . 184
1.6.6.3. Refluxul vezico-ureteral (RVU) . . . 187
1.6.6.4. Sindromul megavezică urinară — megauretere . . . 190
1.6.6.5. Duplicitatea uretrală . . . 191

Pag.

1.6.6.6. Bifiditatea uretrală . . . 193
1.6.6.7. Canalele parauretrale accesorii . . . 193
1.6.6.8. Fistulele de uracă . . . 193
1.6.6.9. Chisturile de uracă . . . 194
1.6.6.10. Vezica neurogenă . . . 195
1.6.6.11. Anomaliile jetului urinar . . . 201
1.6.6.12. Retenţia acută de urină . . . 202
1.6.6.13. Necroza papilară . . . 203
Bibliografie selectivă . . . 205

1.7. Glomerulonefritele acute postinfecţioase (GNAPI) . . . 205
1.7.1. Definiţie . . . 205
1.7.2. Etiologie, clasificare etiologică . . . 205
1.7.3. Mecanisme patogenice . . . 206
1.7.4. Tablou clinic şi biologic . . . 206
1.7.4.1. Forma curabilă cu debut acut . . . 206
1.7.4.2. Forma cu debut acut şi evoluţie cronică . . . 207
1.7.4.3. Forma cu debut acut şi insuficienţă renală rapid progresivă . . . 208
1.7.5. Aspecte histopatologice . . . 208
1.7.5.1. Glomerulita proliferativ-exsudativă endocapilară difuză . . . 208
1.7.5.2. Glomerulita proliferativă endo- şi extracapilară cu formare focală de semilune epiteliale . . . 214
1.7.5.3. Glomerulita endo- şi extracapilară difuză cu formare difuză de semilune epiteliale . . . 214
1.7.5.4. Glomerulita membranoproliferativă . . . 215
1.7.6. Evoluţia naturală . . . 216
1.7.7. Principii generale de tratament . . . 216
1.7.7.1. Măsuri igienodietetice . . . 217
1.7.7.2. Tratament antiinfecţios . . . 218
1.7.7.3. Terapia complicaţiilor majore survenite în faza acută a bolii . . . 218
1.7.7.4. Măsuri patogenice de tratament . . . 219
1.7.8. Complicaţii . . . 220
1.7.9. Prognostic . . . 220
Bibliografie selectivă . . . 220

1.8. Glomerulonefrita acută (GNA) poststreptococică . . . 221
1.8.1. Încadrare . . . 221
1.8.2. Definiţie . . . 221
1.8.3. Etiologie . . . 222
1.8.4. Patogenie . . . 222
1.8.5. Histopatologie . . . 225
1.8.6. Fiziopatologie . . . 228
1.8.7. Tablou clinic . . . 231
1.8.7.1. Infecţia streptococică premonitorie . . . 231
1.8.7.2. Debutul bolii . . . 231
1.8.7.3. Perioada de stare a bolii . . . 231
1.8.8. Examene de laborator şi complementare . . . 233
1.8.8.1. Examenele bacteriologice . . . 233
1.8.8.2. Examenele serologice pentru evidenţierea anticorpilor *markeri* ai infecţiei streptococice . . . 233
1.8.8.3. Dozarea titrului complementului seric . . . 233
1.8.8.4. Probele inflamatorii nespecifice . . . 234
1.8.8.5. Probele funcţionale renale . . . 234
1.8.8.6. Ionograma sanguină . . . 234
1.8.8.7. Studiul echilibrului acidobazic . . . 234

Pag.
- 1.8.8.8. Examenul electrocardiografic . . . . . . . . . . 234
- 1.8.8.9. Examenul fundului de ochi . . . . . . . . . . 236
- 1.8.8.10. Hemograma . . . . . . . . . . . . . . 236
- 1.8.8.11. Electroforeza proteinelor urinare . . . . . . . 236
- 1.8.8.12. Alte modificări serologice . . . . . . . . . 236
- 1.8.9. Diagnostic pozitiv și diferențial . . . . . . . . . 237
  - 1.8.9.1. Diagnosticul pozitiv . . . . . . . . . . 237
  - 1.8.9.2. Diagnosticul diferențial . . . . . . . . . 237
- 1.8.10. Forme clinice particulare . . . . . . . . . . 239
  - 1.8.10.1. Formele oligosimptomatice . . . . . . . . 239
  - 1.8.10.2. Formele cu debut atipic . . . . . . . . . 240
  - 1.8.10.3. Formele cu insuficiență renală acută la debut . . . 240
- 1.8.11. Evoluție . . . . . . . . . . . . . . . 242
  - 1.8.11.1. Infecția streptococică premonitorie . . . . . . 242
  - 1.8.11.2. Perioada de latență . . . . . . . . . . 242
  - 1.8.11.3. Debutul GNA . . . . . . . . . . . . 242
  - 1.8.11.4. Faza acută a bolii . . . . . . . . . . 242
  - 1.8.11.5. Faza de ameliorare . . . . . . . . . . 243
  - 1.8.11.6. Perioada de convalescență . . . . . . . . 243
- 1.8.12. Tratament . . . . . . . . . . . . . . . 244
  - 1.8.12.1. Regimul de viață . . . . . . . . . . . 244
  - 1.8.12.2. Regimul dietetic . . . . . . . . . . . 244
  - 1.8.12.3. Tratamentul antibiotic . . . . . . . . . 247
  - 1.8.12.4. Tratamentul complicațiilor . . . . . . . . 247
  - 1.8.12.5. Tratamentul cu heparină în formele maligne . . . . 250
- 1.8.13. Profilaxie . . . . . . . . . . . . . . . 250
- 1.8.14. Prognostic . . . . . . . . . . . . . . . 250
- 1.8.15. Dispensarizare . . . . . . . . . . . . . . 251
- Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . 251

- 1.9. Sindromul nefrotic . . . . . . . . . . . . . . 252
  - 1.9.1. Definiție . . . . . . . . . . . . . . . 252
  - 1.9.2. Etiologie, clasificare . . . . . . . . . . . . 252
  - 1.9.3. Patogenie . . . . . . . . . . . . . . . 254
    - 1.9.3.1. Mecanisme imunoalergice . . . . . . . . . 254
    - 1.9.3.2. Sindroame nefrotice cu mecanism toxic . . . . . 255
    - 1.9.3.3. Sindroame nefrotice cu mecanism patogenic insuficient precizat în prezent . . . . . . . . . . . . 255
  - 1.9.4. Fiziopatologie . . . . . . . . . . . . . . 256
  - 1.9.5. Anatomie patologică . . . . . . . . . . . . 258
  - 1.9.6. Tablou clinic . . . . . . . . . . . . . . 259
  - 1.9.7. Diagnostic . . . . . . . . . . . . . . . 262
    - 1.9.7.1. Diagnosticul pozitiv . . . . . . . . . . 262
    - 1.9.7.2. Diagnosticul diferențial . . . . . . . . . 262
  - 1.9.8. Complicații . . . . . . . . . . . . . . . 263
    - 1.9.8.1. Complicații ce țin de evoluția bolii . . . . . . 263
    - 1.9.8.2. Complicații ținînd de terapie . . . . . . . . 264
  - 1.9.9. Tratament . . . . . . . . . . . . . . . 264
    - 1.9.9.1. Măsuri generale . . . . . . . . . . . 264
    - 1.9.9.2. Terapia cortizonică . . . . . . . . . . 265
    - 1.9.9.3. Terapia citostatică . . . . . . . . . . 269
    - 1.9.9.4. Măsuri adjuvante terapeutice . . . . . . . . 272
  - 1.9.10. Evoluție . . . . . . . . . . . . . . . 273
    - 1.9.10.1. Evoluția „naturală“ . . . . . . . . . . 273
    - 1.9.10.2. Evoluția după introducerea corticoterapiei și antibioticelor . . . . . . . . . . . . . . 273

Pag.

- 1.9.11. Prognostic 274
  - 1.9.11.1. Prognosticul nefrozei lipoide 274
  - 1.9.11.2. Prognosticul altor forme de sindroame nefrotice 274
- Bibliografie selectivă 275

1.10. Glomerulonefritele persistente (cronice) 275

- 1.10.1. Etiologie 275
  - 1.10.1.1. GNP primare 276
  - 1.10.1.2. GNP secundare 276
- 1.10.2. Patogenie 277
- 1.10.3. Clasificare anatomică 277
- 1.10.4. Date clinice şi de laborator 279
- 1.10.5. Evoluţie 280
- 1.10.6. Tratament 280
- 1.10.7. Prognostic 281
- Bibliografie selectivă 281

1.11. Infecţiile tractului urinar (ITU) 283

- 1.11.1. Definiţie, criterii de diagnostic 283
- 1.11.2. Etiologie 283
- 1.11.3. Patogenie 283
  - 1.11.3.1. Rolul patogenic al unor factori ce ţin de germenul cauzal 283
  - 1.11.3.2. Modalităţi de producere 284
  - 1.11.3.3. Factori favorizanţi 284
- 1.11.4. Fiziopatologie 285
- 1.11.5. Anatomie patologică 288
  - 1.11.5.1. Pielonefrita acută 288
  - 1.11.5.2. Pielonefrita cronică 289
- 1.11.6. Tablou clinic 290
  - 1.11.6.1. ITU la nou-născut 290
  - 1.11.6.2. ITU la sexul feminin şi masculin în primul an de viaţă şi la copilul mic (1—3 ani) 291
  - 1.11.6.3. ITU la copilul mare 292
  - 1.11.6.4. ITU obstructive (în general ITU recidivante şi cronice) 293
  - 1.11.6.5. ITU asimptomatice („bacteriuriile asimptomatice", Kunin) 294
- 1.11.7. Diagnostic 295
  - 1.11.7.1. Diagnosticul pozitiv 295
  - 1.11.7.2. Diagnosticul diferenţial 298
- 1.11.8. Tratament 299
  - 1.11.8.1. Principii generale de tratament antimicrobian 299
  - 1.11.8.2. Tratamentul de atac (ciclu iniţial, „de sterilizare") 301
  - 1.11.8.3. Tratamentul de „consolidare" (de întreţinere, profilaxia recidivelor) 304
  - 1.11.8.4. Dispensarizarea 305
  - 1.11.8.5. Strategia terapeutică 308
- 1.11.9. Evoluţie 308
- 1.11.10. Prognostic 308
- Bibliografie selectivă 309

1.12. Alte infecţii ale aparatului reno-urinar 310

- 1.12.1. Abcesul cortical renal 310
- 1.12.2. Flegmonul perinefretic 311
- 1.12.3. Perinefrita secundară 312
- Bibliografie selectivă 312

Pag.

- 1.13. Nefropatii ereditare 312
  - 1.13.1. Nefropatii ereditare infantile, cauză eventuală de insuficiență renală terminală 315
    - 1.13.1.1. Maladia polichistică renală 315
    - 1.13.1.2. Nefronoftizia 315
    - 1.13.1.3. Sindromul Alport 315
    - 1.13.1.4. Sindroame nefrotice ereditare 315
    - 1.13.1.5. Boli ereditare de metabolism 316
  - 1.13.2. Disfuncții tubulare cronice ereditare 318
    - 1.13.2.1. Tubulopatii simple 318
    - 1.13.2.2. Pseudoendocrinopatii tubulare 320
    - 1.13.2.3. Acidoze tubulare idiopatice 325
    - 1.13.2.4. Tubulopatii complexe primitive 327
  - 1.13.3. Litiaza urinară ereditară 328 +64
    - 1.13.3.1. Cistinuria-lizinuria 329
    - 1.13.3.2. Litiaza calcică ereditară 329
    - 1.13.3.3. Litiaza oxalică ereditară 329 +124
    - 1.13.3.4. Anomalii genetice afectînd transportul sau metabolismul derivaților purinici 329
  - Bibliografie selectivă 329

- 1.14. Sindromul hemolitic-uremic (SHU) 330
  - 1.14.1. Etiopatogenie 331
  - 1.14.2. Anatomie patologică 332
  - 1.14.3. Manifestări clinico-biologice 335
    - 1.14.3.1. Debutul 336
    - 1.14.3.2. Perioada de stare 336
  - 1.14.4. Diagnostic diferențial 338
  - 1.14.5. Tratament 340
    - 1.14.5.1. Aportul de apă, electroliți și calorii 340
    - 1.14.5.2. Tratamentul HTA 342
    - 1.14.5.3. Furosemidul 343
    - 1.14.5.4. Administrarea de manitol 343
    - 1.14.5.5. Transfuzia de sînge 343
    - 1.14.5.6. Terapia anticoagulantă 344
    - 1.14.5.7. Modalități terapeutice „eroice“ 345
  - 1.14.6. Evoluție și prognostic 345
  - Bibliografie selectivă 346

- 1.15. Tromboza de venă renală 347
  - 1.15.1. Tromboza de venă renală la sugar 347
  - 1.15.2. Tromboza de venă renală asociată cu sindrom nefrotic 350
  - Bibliografie selectivă 350

- 1.16. Insuficiența renală acută (IRA) 351
  - 1.16.1. Definiție 351
  - 1.16.2. Etiologie, clasificare etiologică 351
    - 1.16.2.1. Insuficiența renală acută „prerenală“ 351
    - 1.16.2.2. Insuficiența renală acută de cauze renale 351
    - 1.16.2.3. Insuficiența renală acută de cauze „postrenale“ 353
  - 1.16.3. Mecanisme patogenice 353
    - 1.16.3.1. Întreruperea „primară“ a filtrării glomerulare 353
    - 1.16.3.2. Perturbarea reabsorbției tubulare 353
    - 1.16.3.3. Creșterea rezistenței la flux în căile urinare 354
  - 1.16.4. Histopatologie 354
    - 1.16.4.1. Modificări specifice 354
    - 1.16.4.2. Modificări nespecifice 355

Pag.

1.16.5. Fiziopatologie . . . . . 355
1.16.6. Tablou clinic și biologic . . . . . 358
  1.16.6.1. Manifestări clinice . . . . . 358
  1.16.6.2. Modificări paraclinice . . . . . 360
1.16.7. Diagnostic . . . . . 361
  1.16.7.1. Diagnosticul pozitiv . . . . . 361
  1.16.7.2. Diagnosticul diferențial . . . . . 361
1.16.8. Etape (faze) evolutive . . . . . 362
  1.16.8.1. Faza anurică . . . . . 362
  1.16.8.2. Faza de reluare a diurezei . . . . . 363
  1.16.8.3. Faza de convalescență . . . . . 363
1.16.9. Tratament . . . . . 364
  1.16.9.1. Măsuri de tratament conservator . . . . . 364
  1.16.9.2. Măsuri terapeutice active în perioada de stare (faza oligoanurică) . . . . . 368
  1.16.9.3. Măsuri terapeutice în faza de reluare a diurezei și de convalescență . . . . . 369
  1.16.9.4. Reversibilitatea insuficienței renale acute prin folosirea manitolului și a diureticelor saluretice active (furosemid) . . . . . 370
1.16.10. Complicații . . . . . 370
1.16.11. Prognostic . . . . . 371
1.16.12. Unele forme particulare de insuficiență renală acută . . . . . 371
  1.16.12.1. Insuficiența renală acută la nou-născut . . . . . 371
  1.16.12.2. Insuficiența renală „actuală“ . . . . . 374
  1.16.12.3. Insuficiența renală acută cu debit urinar păstrat . . . . . 375
Bibliografie selectivă . . . . . 375

1.17. Insuficiența renală cronică (IRC) . . . . . 376
1.17.1. Definiție . . . . . 376
1.17.2. Etiologie . . . . . 376
  1.17.2.1. Nefropatiile glomerulare primitive și secundare . . . . . 376
  1.17.2.2. Nefropatiile ereditare . . . . . 377
  1.17.2.3. Hipoplaziile renale . . . . . 377
  1.17.2.4. Uropatiile malformative . . . . . 377
  1.17.2.5. Nefropatiile vasculare . . . . . 379
1.17.3. Patogenie . . . . . 379
1.17.4. Fiziopatologie . . . . . 380
  1.17.4.1. Modificările adaptative survenite la nivelul nefronilor restanți ; ipoteza „nefronilor restanți“ (Bricker și colab.) 380
  1.17.4.2. Tulburările funcționale renale la bolnavul cu IRC . 382
  1.17.4.3. Consecințele clinice ale modificărilor fiziopatologice din IRC . . . . . 382
  1.17.4.4. Clasificarea stadială a IRC în funcție de valorile funcționalității renale restante . . . . . 382
1.17.5. Principalele sindroame clinico-biologice în IRC . . . . . 385
  1.17.5.1. Tulburările metabolismului hidroelectrolitic . . . . . 385
  1.17.5.2. Tulburările echilibrului acidobazic . . . . . 386
  1.17.5.3. Tulburările excreției renale a produșilor de catabolism ai proteinelor . . . . . 386
  1.17.5.4. Alte tulburări metabolice și unele tulburări endocrine 387
  1.17.5.5. Modificările hematologice . . . . . 388
  1.17.5.6. Anomaliile hemostazei . . . . . 388
  1.17.5.7. Hipertensiunea arterială . . . . . 389
  1.17.5.8. Manifestările neurologice . . . . . 389
  1.17.5.9. Insuficiența miocardică . . . . . 392
  1.17.5.10. Întîrzierea creșterii și maturației sexuale . . . . . 392

Pag.
1.17.5.11. Manifestările digestive . . . 394
1.17.5.12. Modificările cutanate . . . 394
1.17.5.13. Manifestările cardiopulmonare specifice în stadiile terminale ale IRC . . . 395
1.17.5.14. Scăderea rezistenţei la infecţii . . . 395
1.17.5.15. Modificările osoase în IRC, osteopatia uremică . . . 395
1.17.6. Tablou clinic . . . 398
1.17.7. Diagnostic . . . 401
1.17.7.1. Stabilirea diagnosticului de IRC . . . 401
1.17.7.2. Stabilirea prezenţei complicaţiilor severe care pot agrava IRC . . . 401
1.17.7.3. Stabilirea etiologiei IRC . . . 401
1.17.7.4. Diagnosticul diferenţial . . . 401
1.17.8. Evoluţie . . . 403
1.17.9. Profilaxie şi tratament . . . 403
1.17.9.1. Profilaxia IRC . . . 403
1.17.9.2. Măsurile de tratament conservator . . . 404
1.17.9.3. Indicaţiile programului de dializă cronică . . . 414
1.17.9.4. Transplantul renal . . . 415
1.17.10. Prognostic . . . 416
Bibliografie selectivă . . . 416
1.18. Tumorile renale . . . 417
Addenda . . . 417
Bibliografie selectivă . . . 425

2. **APARATUL GENITAL — Valeriu Popescu, Constantin Arion, Dimitrie Dragomir** . . . 427
2.1. Embriogeneza şi dezvoltarea aparatului genital . . . 429
2.1.1. Embriogeneza şi dezvoltarea gonadelor . . . 429
2.1.1.1. Stadiul de gonadă „indiferentă" . . . 430
2.1.1.2. Dezvoltarea gonadei la embrionul de sex genetic masculin . . . 430
2.1.1.3. Dezvoltarea gonadei la embrionul de sex genetic feminin . . . 432
2.1.2. Embriogeneza şi dezvoltarea canalelor (conductelor) genitale . . . 433
2.1.2.1. Conductele genitale în stadiul „indiferent" . . . 433
2.1.2.2. Dezvoltarea conductelor genitale la embrionul de sex masculin . . . 434
2.1.2.3. Dezvoltarea conductelor genitale la embrionul de sex feminin . . . 435
2.1.3. Embriogeneza şi dezvoltarea organelor genitale externe . . . 437
2.1.3.1. Stadiul „indiferent" . . . 437
2.1.3.2. Dezvoltarea organelor genitale externe la sexul masculin . . . 437
2.1.3.3. Dezvoltarea organelor genitale externe la sexul feminin . . . 439
2.1.3.4. Coborîrea testiculului *(descensus testis)* . . . 439
2.1.3.5. Coborîrea gonadei la sexul feminin . . . 441
Bibliografie selectivă . . . 441

2.2. Patologia organelor genitale la sexul masculin . . . 441
2.2.1. Anomalii şi malformaţii congenitale ale organelor genitale externe . . . 441
2.2.1.1. Absenţa penisului . . . 441
2.2.1.2. Micropenisul . . . 441
2.2.1.3. *Diphallus* . . . 442
2.2.1.4. Încurbarea patologică congenitală a penisului . . . 442
2.2.1.5. Chistele de cordon . . . 442
2.2.1.6. Hidrocelul vaginal . . . 443
2.2.1.7. Varicocelul . . . 444
2.2.1.8. Poliorhia . . . 445
2.2.1.9. Anorhia şi monorhia . . . 445
2.2.1.10. Criptorhidia . . . 445
2.2.1.11. Fimoza şi parafimoza . . . 446

Pag.

- 2.2.2. Infecțiile organelor genitale externe 447
  - 2.2.2.1. Balanopostita acută 447
  - 2.2.2.2. Uretrita acută 447
  - 2.2.2.3. Prostatita acută 449
- 2.2.3. Patologia inflamatorie a testiculului și anexelor testiculare 449
  - 2.2.3.1. Epididimita acută 449
  - 2.2.3.2. Orhitele acute 450
  - 2.2.3.3. Edemul scrotal alergic 451
  - 2.2.3.4. Gangrena scrotală 451
  - 2.2.3.5. Torsiunea testiculară (torsiunea de cordon spermatic) 451
  - 2.2.3.6. Torsiunea hidatidei testiculare 452
- 2.2.4. Tumorile testiculare 453
- 2.2.5. Alte aspecte de patologie a organelor genitale la băiat 453
  - 2.2.5.1. Priapismul 453
  - 2.2.5.2. Diagnosticul etiologic al unei burse scrotale mărite de volum 453
- Bibliografie selectivă 454

- 2.3. Pubertatea precoce la sexul masculin 455
- 2.3.1. Categorii etiopatogenice 455
  - 2.3.1.1. Pubertatea precoce adevărată 456
  - 2.3.1.2. Pseudopubertatea precoce 457
- 2.3.2. Ginecomastia 459
- Bibliografie selectivă 460

- 2.4. Patologia organelor genitale la sexul feminin 460
- 2.4.1. Anomalii și malformații ale organelor genitale externe 460
  - 2.4.1.1. Coalescența labiilor mici 460
  - 2.4.1.2. Imperforația himenală 460
  - 2.4.1.3. Chistele de canal Gartner 461
- 2.4.2. Infecțiile organelor genitale externe 461
  - 2.4.2.1. Vulvovaginitele 461
  - 2.4.2.2. Lichen *sclerosus et atrophicus* 464
  - 2.4.2.3. Vegetațiile veneriene 464
- 2.4.3. Tumorile organelor genitale 464
  - 2.4.3.1. Adenoza și adenocarcinomul vaginal 464
  - 2.4.3.2. Sarcomul botrioid 465
  - 2.4.3.3. Chistele și tumorile ovariene 465
- 2.4.4. Alte probleme de ginecologie pediatrică 468
  - 2.4.4.1. Pubertatea precoce 468
  - 2.4.4.2. Întîrzierea menarhei 475
  - 2.4.4.3. Sîngerările menstruale disfuncționale 477
  - 2.4.4.4. Dismenoreea 478
- 2.4.5. Violul 478
- 2.4.6. Sarcina la adolescente 479
- Bibliografie selectivă 480

- 2.5. Patologia organelor genitale comună ambelor sexe 480
- 2.5.1. Epispadiasul 480
  - 2.5.1.1. La sexul masculin 480
  - 2.5.1.2. La sexul feminin 481
- 2.5.2. Hipospadiasul 481
  - 2.5.2.1. La băieți 481
  - 2.5.2.2. La fetițe 482
  - 2.5.2.3. Tratamentul 483
- 2.5.3. Pubertatea întîrziată (tardivă) 483
  - 2.5.3.1. Criterii de diagnostic 484
  - 2.5.3.2. Etiologie și variante etiologice 484
  - 2.5.3.3. Tratament 485
- Bibliografie selectivă 485

Pag.

- 2.6. Hermafroditismul . . . 485
  - 2.6.1. Date privind diferențierea sexuală normală . . . 485
    - 2.6.1.1. La sexul masculin . . . 485
    - 2.6.1.2. La sexul feminin . . . 488
  - 2.6.2. Variante de hermafroditism . . . 489
    - 2.6.2.1. Aspecte etiologice ale pseudohermafroditismului feminin . . . 489
    - 2.6.2.2. Aspecte etiologice ale pseudohermafroditismului masculin . . . 491
    - 2.6.2.3. Hermafroditismul adevărat . . . 495
  - Bibliografie selectivă . . . 496

- 2.7. Sindroame adrenogenitale cu hiperplazie suprarenaliană congenitală . . . 496
  - 2.7.1. Definiție și caracteristici generale ale sindroamelor adrenogenitale cu hiperplazie congenitală suprarenală . . . 496
  - 2.7.2. Steroidogeneza suprarenaliană normală și deficite enzimatice de sinteză . . . 499
  - 2.7.3. Morfogeneza normală a organelor genitale externe și interne . . . 500
  - 2.7.4. Rolul influențelor hormonale din sindroamele adrenogenitale asupra dezvoltării organelor genitale și echilibrului hidromineral . . . 500
  - 2.7.5. Clasificarea sindroamelor adrenogenitale . . . 503
    - 2.7.5.1. Forme virilizante (deficitele interesează exclusiv suprarenala) . . . 503
    - 2.7.5.2. Forme mixte (intersexualizare similară la ambele sexe) . . . 503
    - 2.7.5.3. Forme nevirilizante (deficitele interesează atît suprarenala cît și testiculul) . . . 503
  - 2.7.6. Aspecte anatomopatologice în sindroamele adrenogenitale . . . 503
  - 2.7.7. Aspecte clinice în sindroamele adrenogenitale . . . 504
    - 2.7.7.1. Deficitul de 21-hidroxilază (hiperplazia cerebriformă a suprarenalelor, sindromul Debré-Fibiger) . . . 504
    - 2.7.7.2. Deficiența de 11-hidroxilază . . . 509
    - 2.7.7.3. Deficiența de 17-hidroxilază . . . 509
    - 2.7.7.4. Deficitul de 3-beta-hidroxisteroid-dehidrogenază . . . 509
    - 2.7.7.5. Deficiența de desmolază . . . 510
  - Bibliografie selectivă . . . 510

**3. BOLI DE METABOLISM — Valeriu Popescu, Dimitrie Dragomir, Constantin Arion** . . . 511

- 3.1. Diabetul zaharat . . . 513
  - 3.1.1. Definiție . . . 513
  - 3.1.2. Clasificarea tipurilor de diabet zaharat la copil și adolescent . . . 514
  - 3.1.3. Etiologie . . . 514
  - 3.1.4. Mecanisme patogenice . . . 515
  - 3.1.5. Fiziopatologie . . . 518
  - 3.1.6. Anatomie patologică . . . 519
  - 3.1.7. Stadializarea diabetului zaharat al copilului („evoluția naturală a diabetului juvenil") . . . 521
  - 3.1.8. Clinica diabetului zaharat al copilului. Modalități și simptome de debut . . . 523
  - 3.1.9. Diagnostic . . . 526
  - 3.1.10. Probleme de diagnostic diferențial . . . 527
  - 3.1.11. Diabetul zaharat tranzitoriu în perioada neonatală . . . 535
  - 3.1.12. Tratament . . . 535
  - 3.1.13. Evoluția diabetului zaharat al copilului . . . 557
  - 3.1.14. Prognosticul diabetului zaharat juvenil . . . 558
  - Bibliografie selectivă . . . 558

Pag.

3.2. Hipoglicemiile . . . 559
3.2.1 Metabolismul hidrocarbonatelor . . . 559
3.2.2. Definiția hipoglicemiei . . . 566
3.2.3. Clasificarea hipoglicemiilor . . . 567
3.2.4. Descrierea clinică a principalelor sindroame hipoglicemice . . . 569
Bibliografie selectivă . . . 584

3.3. Bolile ereditare de metabolism . . . 585
3.3.1. Bazele genetice ale bolilor ereditare de metabolism . . . 585
Bibliografie selectivă . . . 588

3.4. Diagnosticul în bolile ereditare de metabolism . . . 588
3.4.1. *Screening*-ul de masă neonatal pentru depistarea bolilor metabolice genetic determinate . . . 589
3.4.2. Diagnosticul bolilor ereditare de metabolism la bolnavii simptomatici . . . 595
3.4.3. Diagnosticul cazurilor cu risc genetic crescut (diagnosticul prenatal în bolile ereditare de metabolism) . . . 603
3.4.4. Contribuția metodelor de diagnostic al bolilor ereditare de metabolism la creșterea cunoștințelor de specialitate în domeniu . 607
Bibliografie selectivă . . . 607

3.5. Tulburări ereditare ale metabolismului aminoacizilor . . . 608
3.5.1. Tulburările metabolismului fenilalaninei. Fenilcetonuria și hiperfenilalaninemiile . . . 609
3.5.2. Tulburările metabolismului tirozinei . . . 621
3.5.3. Tulburările metabolismului aminoacizilor ramificați (leucină, izoleucină, valină) . . . 629
3.5.4. Tulburările metabolismului aminoacizilor din ciclul ureei . 637
3.5.5. Tulburările metabolismului glicinei . . . 643
3.5.6. Tulburările metabolismului acidului glutamic . . . 647
3.5.7. Tulburările metabolismului lizinei . . . 649
3.5.8. Tulburările metabolismului histidinei . . . 652
3.5.9. Tulburările metabolismului ornitinei . . . 655
3.5.10. Tulburările metabolismului prolinei și hidroxiprolinei . . . 655
3.5.11. Tulburările metabolismului aminoacizilor sulfurați . . . 657
3.5.12. Tulburările metabolismului triptofanului . . . 666
3.5.13. Anomaliile de transfer renal și intestinal ale aminoacizilor . 668
Bibliografie selectivă . . . 671

3.6. Tulburările ereditare ale metabolismului hidrocarbonatelor . . . 672
3.6.1. Tulburările metabolismului galactozei . . . 672
3.6.2. Tulburările metabolismului fructozei . . . 680
3.6.3. Glicogenozele . . . 684
Bibliografie selectivă . . . 711

3.7. Tulburări ereditare ale metabolismului lipidelor . . . 712
3.7.1. Boli de supraîncărcare lipidică neuro- și/sau viscerală . . . 712
3.7.1.1. Sfingolipidoze . . . 713
3.7.1.2. Ceroidolipofuscinoze . . . 738
3.7.1.3. Alte afecțiuni . . . 739
3.7.2. Anomalii ereditare ale lipoproteinelor plasmatice . . . 742
3.7.2.1. Hiperlipoproteinemiile familiale . . . 746
3.7.2.2. Hipolipoproteinemiile familiale . . . 750
Bibliografie selectivă . . . 754

3.8. Mucopolizaharidoze, mucolipidoze, oligozaharidoze . . . 754
3.8.1. Mucopolizaharidozele (MPZ) . . . 754
3.8.2. Mucolipidozele . . . 770
3.8.3. Oligozaharidozele . . . 770
Bibliografie selectivă . . . 770

Pag.

3.9. Tulburări ereditare ale metabolismului purinelor și pirimidinelor . 777
3.9.1. Date generale . . . . . . . . . . . . . . . . 777
3.9.2. Metabolismul purinelor . . . . . . . . . . . . . . 777
3.9.3. Metabolismul acidului uric . . . . . . . . . . . . 780
3.9.4. Hiperuricemiile . . . . . . . . . . . . . . . 781
3.9.5. Metabolismul bazelor pirimidinice . . . . . . . . . . 794
3.9.6. Sindroame datorite perturbărilor metabolismului intermediar al pirimidinelor . . . . . . . . . . . . . . . 795
Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . 796

3.10. Tulburări ereditare ale metabolismului proteinelor plasmatice . . 796
Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . 801

3.11. Tulburări (deficite) ereditare ale unor enzime plasmatice . . . 802
Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . 804

3.12. Tulburări (anomalii) ereditare ale proteinelor tisulare . . . . . 804
3.12.1. Boala Wilson (degenerescența hepatolenticulară, D.H.L.) . . 804
3.12.2. Alte afecțiuni . . . . . . . . . . . . . . . 812
Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . 815

3.13. Porfiriile . . . . . . . . . . . . . . . . . . 815
3.13.1. Metabolismul porfirinelor . . . . . . . . . . . . 815
3.13.2. Anomaliile primare, congenitale ale metabolismului porfirinelor 817
Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . 828

3.14. Methemoglobinemiile ereditare . . . . . . . . . . . . 828
3.14.1. Date etiopatogenice . . . . . . . . . . . . . . 828
3.14.2. Clasificarea methemoglobinemiilor . . . . . . . . . . 829
3.14.3. Descrierea methemoglobinemiilor ereditare . . . . . . . 830
3.14.4. Methemoglobinemiile cîștigate . . . . . . . . . . . 832
Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . 833

3.15. Hemocromatoza primitivă . . . . . . . . . . . . . 833
3.15.1. Date etiopatogenice . . . . . . . . . . . . . . 833
3.15.2. Tablou clinic . . . . . . . . . . . . . . . . 833
3.15.3. Tablou biochimic . . . . . . . . . . . . . . . 834
3.15.4. Diagnostic . . . . . . . . . . . . . . . . . 834
3.15.5. Tratament . . . . . . . . . . . . . . . . . 834
3.15.6. Prognostic . . . . . . . . . . . . . . . . . 840
Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . 840

3.16. Tulburări ereditare de hormonosinteză . . . . . . . . . . 840
3.16.1. Sindroame adrenogenitale cu hiperplazie suprarenaliană congenitală . . . . . . . . . . . . . . . . . . 840
3.16.2. Tulburări de hormonosinteză tiroidiană . . . . . . . . . 840
3.16.2.1. Sinteza hormonilor tiroidieni . . . . . . . . . 840
3.16.2.2. Explorarea funcției tiroidiene . . . . . . . . . 844
3.16.2.3. Hipotiroidismul . . . . . . . . . . . . . . 845
3.16.2.3.1. Definiție și tablou clinic . . . . . . . . 845
3.16.2.3.2. Date paraclinice . . . . . . . . . . . 847
3.16.2.3.3. Clasificarea etiologică . . . . . . . . . 847
3.16.2.3.4. Caracteristicile clinice și paraclinice ale hipotiroidismului congenital prin tulburări de biosinteză a hormonilor tiroidieni și prezentarea succintă a principalelor varietăți cunoscute . 848
3.16.2.3.5. Evoluția și prognosticul deficitelor de sinteză a hormonilor tiroidieni . . . . . . . . 850
3.16.2.3.6. Tratamentul de substituție cu hormoni tiroidieni . . . . . . . . . . . . . . . 850
Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . . 851

Pag.

3.17. Diabetul insipid prin deficit de ADH şi prin lipsa de răspuns a tubului renal la ADH 851
  3.17.1. Date de fiziologie şi fiziopatologie 851
    3.17.1.1. Date generale privind sistemele de osmoreglare 851
    3.17.1.2. Funcţiile fiziologice ale hormonului antidiuretic 853
    3.17.1.3. Influenţe psihogene, farmacologice şi de alte ordine asupra sistemului de osmoreglare 853
    3.17.1.4. Răspunsul ADH la privarea de apă a organismului 854
    3.17.1.5. Răspunsul ADH la încărcarea cu apă a organismului 854
  3.17.2. Patologia metabolică legată de deficienţa ADH 854
    3.17.2.1. Diabetul insipid hipotalamohipofizar; diabetul insipid de origine „centrală“ 854
  3.17.3. Diabetul insipid nefrogen 859
  Bibliografie selectivă 859

3.18. Sindromul Schwartz-Bartter 860
  Bibliografie selectivă 863

3.19. Rahitismele vitamino-D-rezistente 863
  3.19.1. Definiţia rahitismului 863
  3.19.2. Definiţia vitamino-D-rezistenţei 864
  3.19.3. Datele actuale privind metabolismul normal al vitaminei D 865
    3.19.3.1. Sursele de vitamină D 865
    3.19.3.2. Absorbţia vitaminei D 865
    3.19.3.3. Soarta vitaminei D de aport după absorbţie 866
    3.19.3.4. Catena de activare a vitaminei D 866
    3.19.3.5. Acţiunea la nivelul organelor ţintă 867
    3.19.3.6. Bucla de reglare a calcemiei implicînd intervenţia vitaminei D şi PTH 868
  3.19.4. Mecanisme patogenice implicate în producerea rahitismelor vitamino-D-rezistente 870
  3.19.5. Fiziopatologia manifestărilor clinice şi biologice din rahitismele vitamino-D-rezistente 871
    3.19.5.1. Producerea insuficientă de metabolit activ al vitaminei D [1,25 $(OH)_2$CC], ca şi catabolismul crescut al vitaminei D la nivel hepatic 871
    3.19.5.2. Lipsa de răspuns al organelor ţintă la vitamina D 872
  3.19.6. Clasificarea rahitismelor vitamino-D-rezistente şi prezentarea unor forme clinice mai importante 873
    3.19.6.1. Rahitisme vitamino-D-rezistente „primitive“ 873
      3.19.6.1.1. Rahitismul hipofosfatemic ereditar (familial) 873
      3.19.6.1.2. Rahitismul pseudocarenţial familial (Prader-Illig-Haierli) 880
      3.19.6.1.3. Rahitismul vitamino-D-rezistent idiopatic cu debut tardiv — Mc Cance 882
    3.19.6.2. Rahitisme vitamino-D-rezistente secundare 883
      3.19.6.2.1. Rahitismele din sindroamele de malabsorbţie 883
      3.19.6.2.2. Rahitismele din bolile hepatice cronice 884
      3.19.6.2.3. Osteodistrofia renală („osteopatia uremică“) 884
      3.19.6.2.4. Rahitismele vitamino-D-rezistente din tubulopatiile cronice idiopatice sau secundare 885
      3.19.6.2.5. Rahitismul vitamino-D-rezistent în cursul tratamentului cu antiepileptice 886
      3.19.6.2.6. Rahitismul vitamino-D-rezistent din cadrul neurofibromatozei 887
      3.19.6.2.7. Rahitismul vitamino-D-rezistent din displazia fibroasă a oaselor (Jaffé-Lichtenstein, Mc Cune-Albright) 887
      3.19.6.2.8. Rahitismele vitamino-D-rezistente în cadrul unor tumori 887
  Bibliografie selectivă 887

Pag.

4. **INTOXICAȚIILE ACUTE — Valeriu Popescu, Dimitrie Dragomir, Constantin Arion** . . . . . . 889

4.1. Frecvența intoxicațiilor acute . . . . . . 890
4.2. Etiologie . . . . . . 891
  4.2.1. Natura toxicelor incriminate (factorii determinanți) . . . . 891
  4.2.2. Factori etiologici favorizanți în intoxicațiile acute . . . . 892
    4.2.2.1. Rolul factorilor „loc“ și „timp“ asupra noțiunii de risc toxic 892
    4.2.2.2. Nivelul de cultură al părinților . . . . . . 892
    4.2.2.3. Modalitatea comercială de prezentare și ambalare a substanțelor medicamentoase și de uz casnic . . . . 892
4.3. Mecanisme patogenice în intoxicațiile acute . . . . . 893
  4.3.1. Perioada de latență a unei intoxicații . . . . . 893
  4.3.2. Durata totală a intoxicației . . . . . . 893
  4.3.3. Absorbția toxicului . . . . . . 893
  4.3.4. Distribuția toxicului în organism și fenomenul de redistribuție din țesuturile de depozit . . . . . . 895
  4.3.5. Soarta toxicului pătruns în organism . . . . . 897
  4.3.6. Fixarea toxicului la structurile receptoare tisulare . . . . 898
  4.3.7. Metabolismul, inactivarea și eliminarea toxicului . . . . 900

4.4. Manifestări clinice de origine toxică . . . . . . 901
  4.4.1. Manifestări neurologice de origine toxică . . . . . 902
  4.4.2. Insuficiența acută respiratorie de origine toxică . . . . 906
  4.4.3. Insuficiența circulatorie periferică (colapsul cardiovascular) și tulburările cardiace de origine toxică . . . . . . 906
  4.4.4. Manifestări renale de origine toxică . . . . . . 910
  4.4.5. Manifestări hepatice de origine toxică . . . . . . 910
  4.4.6. Manifestări digestive de cauză toxică . . . . . . 911
  4.4.7. Manifestări hematologice de origine toxică . . . . . 911
  4.4.8. Tulburări metabolice de cauză toxică . . . . . . 912

4.5. Diagnosticul pozitiv în intoxicațiile acute . . . . . . 913
  4.5.1. Anamneza . . . . . . 913
  4.5.2. Examenul obiectiv . . . . . . 914
  4.5.3. Locul examenelor paraclinice în diagnosticul unei intoxicații acute 914

4.6. Tratamentul intoxicațiilor acute . . . . . . 917
  4.6.1. Măsuri de profilaxie . . . . . . 917
    4.6.1.1. Sarcini ce revin medicului . . . . . . 917
    4.6.1.2. Măsuri de ordin general . . . . . . 917
  4.6.2. Mijloace de tratament comune tuturor intoxicațiilor . . . . 918
    4.6.2.1. Înlăturarea, diminuarea sau neutralizarea toxicului la nivelul porții de intrare . . . . . . 918
    4.6.2.2. Diminuarea concentrației toxicului în sînge și țesuturi (metode de epurare) și neutralizarea toxicului (antidoturi) . 921
    4.6.2.3. Metode nespecifice „de reanimare“ (tratamentul de susținere a funcțiilor vitale) . . . . . . 925
  4.6.3. Mijloace specifice de tratament în funcție de natura toxicului în cauză . . . . . . 928
  Bibliografie selectivă . . . . . . 957

5. **STĂRILE COMATOASE — Valeriu Popescu, Constantin Arion, Dimitrie Dragomir** . . . . . . 959

5.1. Date generale . . . . . . 960
  5.1.1. Definiția stării comatoase . . . . . . 960
  5.1.2 Fiziopatologie . . . . . . 960
    5.1.2.1. Definiția conștienței . . . . . . 960
    5.1.2.2. Alterările cantitative ale stării de conștiență . . . . 961

Dr. Mariana Nica

Pag.

- 5.1.2.3. Diagnosticul diferenţial al stărilor comatoase . . . . . 965
- 5.1.2.4. Clasificarea fiziopatologică a stărilor comatoase . . . . 966

- 5.2. Clinica stărilor comatoase . . . . . . . . . . . . . . . . 968
  - 5.2.1. Clasificarea etiologică a stărilor comatoase . . . . . . 968
  - 5.2.2. Abordarea practică a unei stări comatoase . . . . . . 971
    - 5.2.2.1. Atitudinea iniţială în faţa unei stări comatoase . . . . 971
    - 5.2.2.2. Abordarea diagnostică a stărilor comatoase după internarea în spital . . . . . . . . . . . . . . 974
  - 5.2.3. Diagnosticul stărilor comatoase . . . . . . . . . . 987
    - 5.2.3.1. Diagnosticul pozitiv . . . . . . . . . . . . 987
    - 5.2.3.2. Diagnosticul diferenţial . . . . . . . . . . . 987
    - 5.2.3.3. Diagnosticul etiologic . . . . . . . . . . . 987
- 5.3. Măsuri terapeutice în stările comatoase . . . . . . . . . 989

- 5.4. Evoluţia şi prognosticul stărilor comatoase . . . . . . . . 991

- 5.5. Complicaţiile stărilor comatoase . . . . . . . . . . . . 992
  - 5.5.1. Complicaţii imediate . . . . . . . . . . . . . . 992
  - 5.5.2. Complicaţii tardive . . . . . . . . . . . . . . 992

- 5.6. Tipuri etiologice de comă . . . . . . . . . . . . . . 992
  - 5.6.1. Comele de origine cerebrală . . . . . . . . . . . 992
    - 5.6.1.1. Comele prin accidente vasculare cerebrale . . . . . 992
    - 5.6.1.2. Comele din traumatismele craniocerebrale la copil . . 992
    - 5.6.1.3. Comele din afecţiunile cerebrale de origine infecţioasă . 995
    - 5.6.1.4. Comele din leziunile expansive intracraniene . . . . 996
    - 5.6.1.5. Coma epileptică . . . . . . . . . . . . . 997
  - 5.6.2. Comele de origine extracerebrală . . . . . . . . . . 997
    - 5.6.2.1. Comele din intoxicaţiile exogene . . . . . . . . 997
    - 5.6.2.2. Comele metabolice şi endocrine . . . . . . . . . 998
    - 5.6.2.3. Comele din stările de şoc şi insuficienţa cardiacă . . 1009
    - 5.6.2.4. Comele din infecţiile severe cu localizare extracerebrală 1009
  - Bibliografie selectivă . . . . . . . . . . . . . . . . 1009

- Indice alfabetic . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 1011

# LISTA DE ABREVIERI

Å = angström (unitate de măsură a lungimilor ; 1 Å = $1.10^{-7}$ cm)
ACTH = hormon adrenocorticotrop
AD = autosomal dominant
ADH = hormon antidiuretic
ADN = acid dezoxiribonucleic
AG/AC = antigen-anticorp (complex)
AGL = acizi grași liberi
AH = ansa Henle
ALA = acid aminolevulinic
3′—5′ — $AMP_c$ = 3′—5′ — adenozinmonofosfat ciclic
anti-DN-ază B = (anticorpi) anti-dezoxiribonuclează B
AR = autosomal recesiv
$\alpha_1$—AT = $alfa_1$-antitripsina
ASK = antistreptokinază
ASLO = antistreptolizina „O“
ATC = apa corporală totală
ATP = adenozintrifosfat
ATR = acidoză tubulară renală
A—V = atrioventricular (bloc)
*b* = bărbat (individ de sex masculin)
BAL = „British antilevisite“ (dimercaptopropanol)
BDA = boală diareică acută
BE = exces de baze
BSP = bromsulfonftaleina
*C* = colesterol
°C = grade Celsius
$C_3$ = fracțiunea a treia a complementului seric ($ß_1$-C-globulina)
$Ca^{++}$ = ion de calciu
$C^{c}$ = Curie (unități de măsură pentru radiații)
CID = coagulare intravasculară diseminată
Cl = clearance
$Cl^-$ = ion de clor
CO = monoxid de carbon
Co = cobalt
$CO_2$ = dioxid de carbon
$CO_3H^-$ = anion bicarbonic
CPS = carbamilfosfatsintetaza
Cr = crom
17-CS = 17-cetosteroizi (androsteron, etiocolanolon)
Cu = cupru
CUP = concentrate unitare plachetare
*DHEA* = dehidroepiandrosteron
DHL = degenerescență hepatolenticulară
dl = decilitru
DMP = dimercaptopropanol
DNA = acid dezoxiribonucleic
DNPH = dinitrofenilhidrazină
DOCA = DOC, dezoxicorticosteron
DS = deviație standard
DTP = vaccin antidifteric-tetanic-pertussis
$E_1$ = estrona
$E_2$ = estradiol
EAB = echilibrul acidobazic
ECA = edem cerebral acut
ECG = electrocardiograma
EDTA = acid etilendiaminotetraacetic
EEG = electroencefalograma
*f* = femeie (individ de sex feminin)
FAS = fosfataza alcalină serică
$Fe\ Cl_3$ = clorura ferică
Ff = fracția de filtrare
FGR = filtratul glomerular renal
FO = fund de ochi
FPR = fluxul plasmatic renal
FSP = factorul stabilizator al fibrinei
FSH = hormonul foliculostimulant
FSR = fluxul sanguin renal
*g* = gram
μg = microgram
G = glucide
GABA = acid gama-aminobutiric
GD = gangliodisialozid
GM = gangliomonosialozid
GNA = glomerulonefrită acută
GNAPI = glomerulonefrită acută postinfecțioasă
G-1-P = glucozo-1-fosfat
G-6-P = glucozo-6-fosfat
G-6-PD = glucozo-6-fosfatdehidrogenaza
GPI = glucofosfoizomeraza
*h* = oră
H = hematii
$H^+$ = ion de hidrogen
HC = hidrocarbonate
HCG = gonadotrofină corionică umană
$HCO_3^-$ = anion bicarbonic

# LISTA DE ABREVIERI

Å = angström (unitate de măsură a lungimilor ; 1 Å = $1.10^{-7}$ cm)
ACTH = hormon adrenocorticotrop
AD = autosomal dominant
ADH = hormon antidiuretic
ADN = acid dezoxiribonucleic
AG/AC = antigen-anticorp (complex)
AGL = acizi graşi liberi
AH = ansa Henle
ALA = acid aminolevulinic
3′—5′ — AMP$_c$ = 3′—5′ — adenozinmonofosfat ciclic
anti-DN-ază B = (anticorpi) anti-dezoxiribonuclează B
AR = autosomal recesiv
$\alpha_1$—AT = alfa$_1$-antitripsina
ASK = antistreptokinază
ASLO = antistreptolizina „O“
ATC = apa corporală totală
ATP = adenozintrifosfat
ATR = acidoză tubulară renală
A—V = atrioventricular (bloc)
*b* = bărbat (individ de sex masculin)
BAL = „British antilevisite“ (dimercaptopropanol)
BDA = boală diareică acută
BE = exces de baze
BSP = bromsulfonftaleina
*C* = colesterol
°C = grade Celsius
C$_3$ = fracţiunea a treia a complementului seric ($\beta_1$-C-globulina)
Ca$^{++}$ = ion de calciu
C$^{i}$ = Curie (unităţi de măsură pentru radiaţii)
CID = coagulare intravasculară diseminată
Cl = clearance
Cl$^-$ = ion de clor
CO = monoxid de carbon
Co = cobalt
CO$_2$ = dioxid de carbon
CO$_3$H$^-$ = anion bicarbonic
CPS = carbamilfosfatsintetaza
Cr = crom
17-CS = 17-cetosteroizi (androsteron, etiocolanolon)
Cu = cupru
CUP = concentrate unitare plachetare
*DHEA* = dehidroepiandrosteron
DHL = degenerescenţă hepatolenticulară
dl = decilitru
DMP = dimercaptopropanol
DNA = acid dezoxiribonucleic
DNPH = dinitrofenilhidrazină
DOCA = DOC, dezoxicorticosteron
DS = deviaţie standard
DTP = vaccin antidifteric-tetanic-pertussis
*E*$_1$ = estrona
E$_2$ = estradiol
EAB = echilibrul acidobazic
ECA = edem cerebral acut
ECG = electrocardiograma
EDTA = acid etilendiaminotetraacetic
EEG = electroencefalograma
*f* = femeie (individ de sex feminin)
FAS = fosfataza alcalină serică
Fe Cl$_3$ = clorura ferică
Ff = fracţia de filtrare
FGR = filtratul glomerular renal
FO = fund de ochi
FPR = fluxul plasmatic renal
FSP = factorul stabilizator al fibrinei
FSH = hormonul foliculostimulant
FSR = fluxul sanguin renal
*g* = gram
μg = microgram
G = glucide
GABA = acid gama-aminobutiric
GD = gangliodisialozid
GM = gangliomonosialozid
GNA = glomerulonefrită acută
GNAPI = glomerulonefrită acută postinfecţioasă
G-1-P = glucozo-1-fosfat
G-6-P = glucozo-6-fosfat
G-6-PD = glucozo-6-fosfatdehidrogenaza
GPI = glucofosfoizomeraza
*h* = oră
H = hematii
H$^+$ = ion de hidrogen
HC = hidrocarbonate
HCG = gonadotrofină corionică umană
HCO$_3^-$ = anion bicarbonic

HDL = „high density lipoproteins" (lipoproteine de mare densitate)
Hg = mercur
HGPRT = hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza
HIC = hipertensiune intracraniană
HIN = hidrazida acidului izonicotinic (izoniazidă)
HLA = „Human leukocite antigens", antigene de histocompatibilitate
HLP = hiperlipoproteinemie
$H_2O$ = apă
HSD = hematom subdural
HT = hematocrit
HTA = hipertensiune arterială
HVE = „high voltage electrophoresis" (electroforeză la tensiune înaltă)
Hx/x = raportul molar hipoxantină/xantină
$I_2$ = iod
IgA = imunoglobulina A
IgG = imunoglobulina G
IgM = imunoglobulina M
i.m. = intramuscular
in = inulina
IRA = insuficiență renală acută
IRC = insuficiență renală cronică
ITU = infecție de tract urinar
i.u. = intrauterin
i.v. = intravenos
$K^+$ = ion de potasiu
Kg = kilogram
$KMnO_4$=permanganat de potasiu
L = lipide
LAL = leucemia limfoblastică acută
LAM = leucemia mieloblastică acută
LCAT = lecitin-colesterol aciltransferază
LCR = lichid cefalorahidian
LAL = „low density lipoproteins" — lipoproteine cu densitate mică
LEC = lichid extracelular
LES = lupus eritematos sistemic
LH = hormon luteinizant
LRH = factorul de eliberare a hormonului luteotrop
$m^2$ = metru pătrat
M = greutate moleculară
m-ARN = acid ribonucleic mesager
MB = membrana bazală
mEq = miliechivalent
mg = miligrame
Mg = magneziu
MGG = May—Grünwald—Giemsa (colorația)
mm Hg = milimetri coloană de mercur
mM = milimol
MOC = (nervul) motor ocular comun
MOE = (nervul) motor ocular extern
mOsm = miliosmol

mRad = milirad (unitate de măsură pentru iradiere)
$N_2$ = azot
$Na^+$ = ion de sodiu
NAD = nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADP = nicotinamid-adenin-dinucleotid fosfat
$NaHCO_3$ = bicarbonat de sodiu
$NH_4$ = ion de amoniu
*OCT* = ornitin-carbamil transferaza
$OH^-$ = grupare hidroxil
$O_2Hb$ = oxihemoglobină
$p$ = presiune
P = proteine
$PaCO_2$ = presiunea bioxidului de carbon în sîngele arterial
PAH = acid paraaminohipuric
PAN = poliarterita nodoasă
PAS = periodic acid Schiff (reacția)
PAS = acid paraaminosalicilic
PBG = porfobilinogen
PBH = puncție biopsie hepatică
PBI = „protein-bound iodide" (iodul proteic)
PBR = puncție biopsie renală
PCO = presiune coloidosmotică
$pCO_2$ = presiune parțială de bioxid de carbon
PDF = produși de degradare ai fibrinogenului
pef = presiune eficientă de filtrare
PEG = pneumoencefalografie (gazoasă)
pev = perfuzie endovenoasă
$PF_3$=factorul 3 plachetar
$PGE_2$=prostaglandina $E_2$
$PGF_{2\alpha}$=prostaglandina $E_{2\alpha}$
pH = logaritmul cu semn schimbat al concentrației ionilor de hidrogen
Pi = „protease inhibitor" (sistemul protează inhibitor)
PKU = „phenylketonuria" (fenilcetonuria)
PNA = pielonefrită acută
PNC = pielonefrită cronică
PPPA = „poison preventing packaging act" (lege adoptată în S.U.A. privind securitatea ambalării medicamentelor și substanțelor toxice)
PRPP = fosforibozil pirofosfat
PST = proteine sanguine totale
PTH = parathormon
PTT = purpura trombotică trombocitopenică
PVC = presiunea venoasă centrală
*Q.I.* = coeficient de inteligență
*RAA* = reumatism articular acut
RBW=reacție Bordet-Wassermann
RDR = rația dietetică recomandată
Rg = radiografie
ROT = reflexe osteotendinoase

RVU = reflux vezicoureteral
*SDA* = sindrom de deshidratare acută
SEC = sector hidric extracelular
SHU = sindrom hemolitic uremic
SIC = sector hidric intracelular
SN = sindrom nefrotic
S.N.C. = sistem nervos central
SPS = sindrom de pierdere de sare
$T_3$ = triiodotironina
$T_4$ = tiroxina
TA = tensiunea arterială
TBC = tuberculoză
TBG = „thyroxin-binding-globulin" (globulina transportoare pentru tiroxină)
TC = timp de coagulare
TCD = tub contort distal
Tcol = tub colector
TCP = tub contort proximal
Tg = trigliceride
Tm glu = transportul tubular maxim de glucoză
Tm $H_2O$ = transportul tubular maxim de apă
Tm PAH = transportul tubular maxim de acid paraaminohipuric
TS = timpul de sîngerare
TSH = hormonul tireotrop (tireostimulant)
TU = tract urinar
TV = televiziune
u=unități
µu = microunități
UCM = uretrocistografie micțională
UDP = uridindifosfat
UDPG = uridindifosfat-glucoză
u.i. = unități internaționale
USP = unități standard plachetare
UTP = uridintrifosfat
VLDL = „very low density lipoproteins" (lipoproteinele cu densitate foarte scăzută)
V pl = volum plasmatic

# 1.

# APARATUL RENO—URINAR

# 1.1. MORFOGENEZA, CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA RINICHIULUI

## 1.1.1. ETAPE ÎN DEZVOLTAREA EMBRIOFETALĂ A RINICHIULUI

La om sînt cunoscute 3 structuri renale embrionare : pronefrosul, mezonefrosul și metanefrosul. Ele derivă din cordoanele nefrogene de origine mezodermică. Evoluția structurilor renale embrionare se face în sens cranio-caudal, cu metamerizare netă în porțiunea cranială a cordonului nefrogen (pronefrósul), schițată în partea mijlocie (mezonefrosul) și absentă în porțiunea caudală (metanefrosul).

### 1.1.1.1. PRONEFROSUL

Denumit și „rinichiul cervical", el se diferențiază din porțiunea cranială a cordoanelor nefrogene la sfîrșitul celei de a 3-a săptămîni de viață intrauterină și dispare la finele celei de a 4-a săptămîni. Nu este funcțional. Constă din existența unor nefrotoame pline, din care se diferențiază structuri veziculare, fără a ajunge la stadiul de nefroni (fig. 1.1).

### 1.1.1.2. MEZONEFROSUL

Este denumit și „rinichiul toracic" (fig. 1.2). Începe să se diferențieze către 24—25 zile de viață intrauterină (la embrionul uman avînd o talie de 3,7 mm) și degenerează la vîrsta de 8—10 săptămîni. Constă dintr-un canal colector (canalul Wolff) și din structuri mezodermale solide (nefrotoame), care dau naștere structurilor nefronice asemănătoare cu acelea de la rinichiul definitiv. Din mezodermul solid iau naștere vezicule nefrogene, acestea evoluează către o formațiune tubulară în S și apoi participă la constituirea unei structuri tubulare și a ghemului capilar. Nefronii rudimentari astfel formați se deschid în canalele colectoare, dar prezintă o serie de diferențe structurale față de nefronii rinichiului definitiv : glomerulii au diametre de 2—3 ori mai mari ; vasele sanguine care formează ghemul capilar al glomerulului din rinichiul mezonefric iau naștere

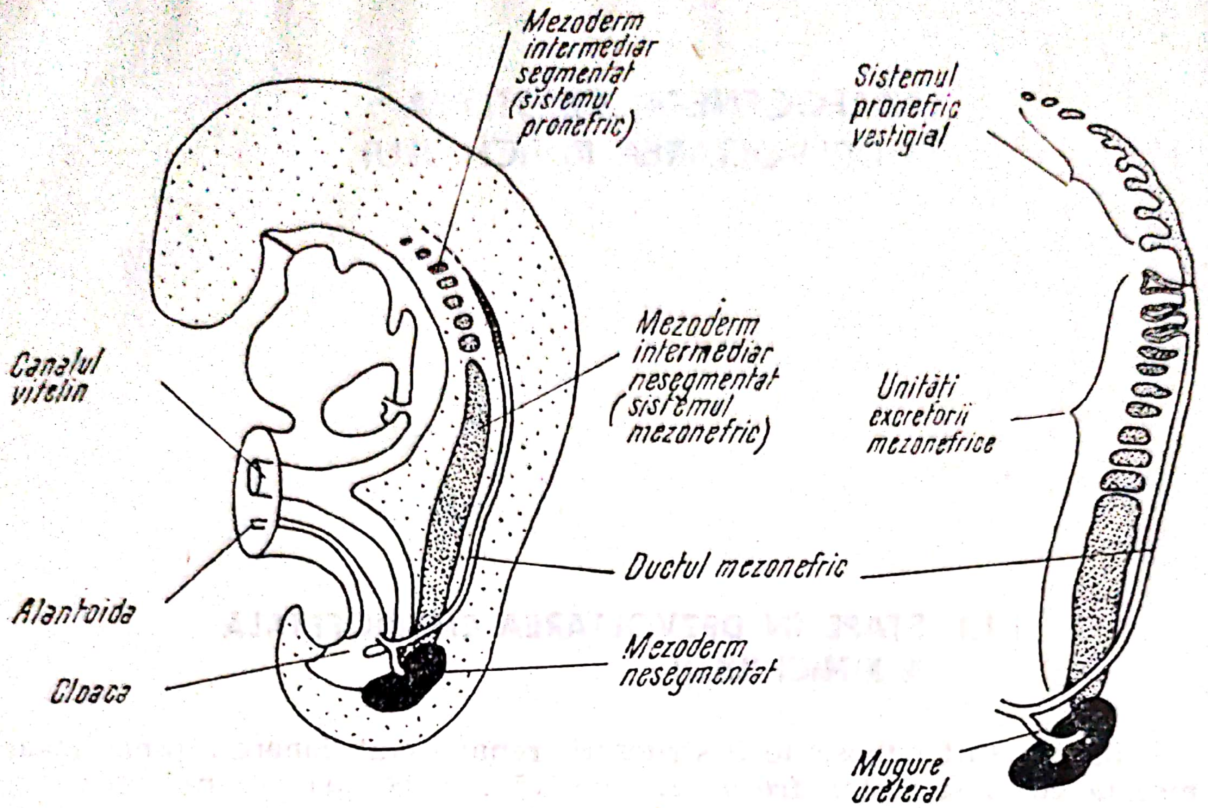

Mezoderm intermediar segmentat (sistemul pronefric)
Sistemul pronefric vestigial
Canalul vitelin
Mezoderm intermediar nesegmentat (sistemul mezonefric)
Unități excretorii mezonefrice
Ductul mezonefric
Alantoida
Cloaca
Mezoderm nesegmentat
Mugure ureteral

*Fig. 1.1. A* Prezentarea schematică a relațiilor mezodermului intermediar care alcătuiește sistemele pronefric, mezonefric și metanefric. În regiunile cervicală și toracală superioară, mezodermul intermediar este segmentat; în regiunile toracală inferioară, lombară și sacrată formează o masă de țesut solid, nesegmentat, cordonul nefrogen. A se observa canalul colector longitudinal, inițial format de pronefros, dar ulterior preluat de mezonefros.
*B* Prezentarea schematică a tubilor excretori ai sistemului pronefric și mezonefric la embrionul de 5 săptămîni. Mugurele ureteral pătrunde în țesutul metanefric. De notat resturile tubilor excretori pronefrici și canalul colector longitudinal.

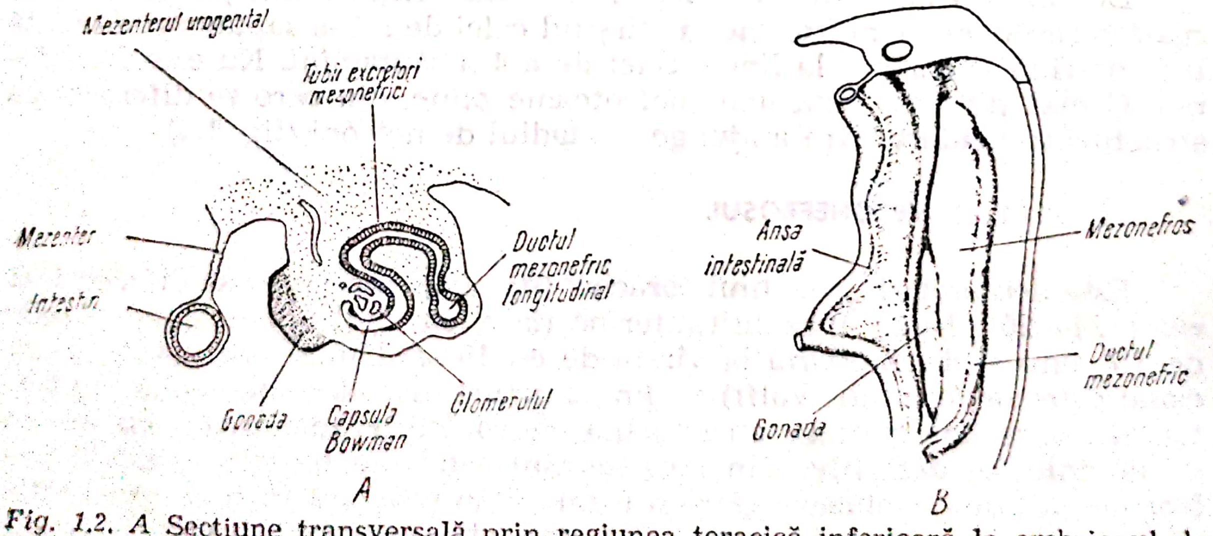

Mezenterul urogenital
Tubii excretori mezonefrici
Mezenter
Intestin
Ductul mezonefric longitudinal
Gonada
Capsula Bowman
Glomerulul
A
Ansa intestinală
Mezonefros
Ductul mezonefric
Gonada
B

*Fig. 1.2. A* Secțiune transversală prin regiunea toracică inferioară la embrionul de 5 săptămîni, prezentînd formarea tubilor excretori ai sistemului mezonefric. De notat apariția capsulei Bowman și a plicii genitale. Mezonefrosul și gonada sînt atașate de peretele abdominal posterior printr-un larg mezenter urogenital.
*B* Desen reprezentînd relația dintre gonadă și mezonefros. De notat dimensiunile mezonefrosului în raport cu gonada. Ductul mezonefric longitudinal (canalul Wolff) este situat pe marginea laterală a mezonefrosului.

direct din aortă ; tubul contort proximal este bine diferenţiat, cu margine în perie vizibilă la nivelul membranei luminale, dar nu există ansă Henle, iar tubul contort distal este abia schiţat structural ; absenţa aparatului juxtaglomerular.

Activitatea funcţională a rinichiului mezonefric la embrionul uman este probabilă, dar puţin importantă. După vîrsta de 8—10 săptămîni, structurile mezonefrice dispar în întregime la embrionul de sex feminin, la cel de sex masculin vestigiile canalului Wolff dau naştere canalului epididimar şi canalului deferent.

### 1.1.1.3. **METANEFROSUL** (rinichiul definitiv)

Dezvoltarea metanefrosului (fig. 1.3 şi 1.4) începe în a 5-a săptămînă de viaţă embrionară şi este încheiată între săptămînile 32—36 de viaţă intrauterină. Ea se face pornind de la 2 structuri : mugurele ureteral

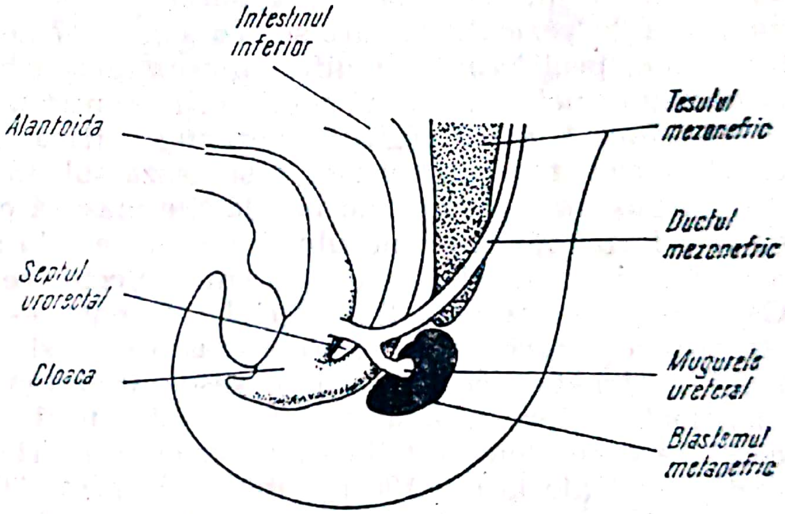

Intestinul inferior
Alantoida
Ţesutul mezonefric
Ductul mezonefric
Septul urorectal
Cloaca
Mugurele ureteral
Blastemul metanefric

*Fig. 1.3.* Reprezentare schematică a relaţiilor intestinului inferior şi cloacei la finele săptămînii a 5-a. Mugurele ureteral începe să penetreze blastemul metanefric.

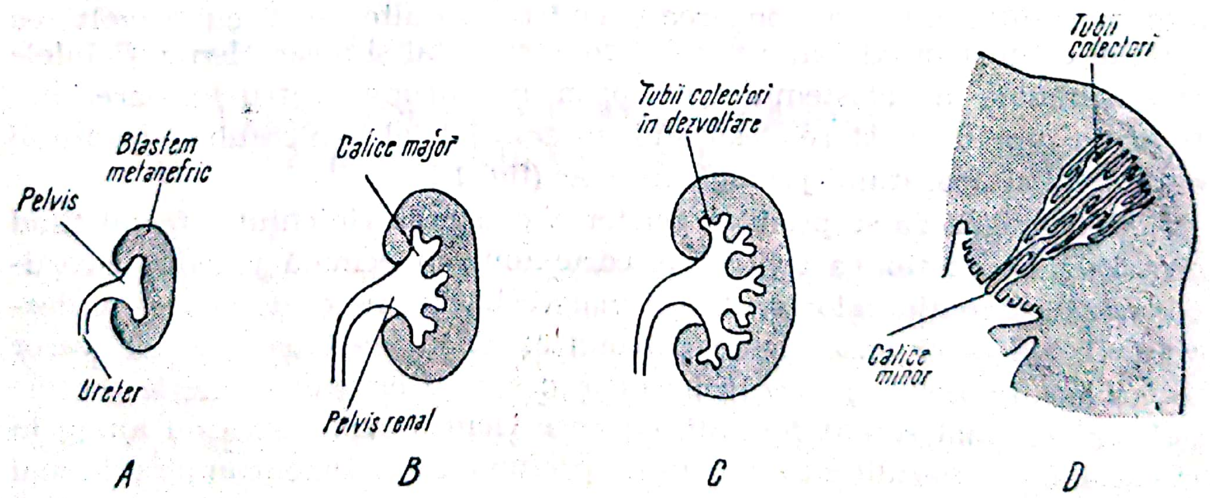

Blastem metanefric
Pelvis
Ureter
A
Calice major
Pelvis renal
B
Tubii colectori în dezvoltare
C
Tubii colectori
Calice minor
D

*Fig. 1.4.* Reprezentarea schematică a dezvoltării pelvisului renal, calicelor şi tubilor colectori metanefrici.
*A* : la embrionul de 6 săptămîni ; *B* : la finele săptămînii a 6-a ; *C* : la 7 săptămîni ; *D* : la nou-născut. De notat forma de piramidă a tubilor colectori care drenează în calicele minor.

(un diverticul al canalului wolffian) și blastemul nefrogen (mezenchimul metanefric). Dezvoltarea metanefrosului se inițiază în momentul în care mugurele ureteral stabilește contactul cu mezenchimul din porțiunea caudală a cordoanelor nefrogene. Mugurele ureteral dă naștere, *sistemului renal colector* (ureterul, bazinetul, calicele, canalele papilare, tubii Bellini din piramidele renale și tubii colectori), în timp ce mezenchimul sau blastomul metanefric formează *sistemul renal secretor* (glomerulii, tubii contorți proximali și tubii contorți distali, ansa Henle). Sistemul colector provine din extremitatea piriformă a mugurelui ureteral, printr-un proces alternativ de diviziune dichotomică și de creștere în planuri diferite ; acest proces încetează cu 3—4 săptămîni înainte de naștere, cînd au luat naștere cca 20—28 generații succesive de structuri tubulare. Prima generație de ramuri ale mugurelui ureteral (tubii polari cranial și caudal) vor participa la formarea calicelor majore, în timp ce diviziunile ulterioare dau naștere calicelor minore, tubilor colectori ai piramidelor renale și tubilor colectori. Ampula terminală — extremitatea liberă a tubului colector — după diviziune induce formarea de vezicule de care se vor lega 4—7 nefroni. La nivelul ampulei terminale, proliferarea și diferențierea mezenchimului metanefric duce la apariția unei condensări celulare. În continuare, această masă celulară se transformă într-o veziculă, vezicula nefrică, prin apariția unui lumen. Celulele care formează vezicula se așază sub forma unui epiteliu columnar, dispus pe o membrană bazală. Pe măsură ce vezicula nefrică crește, ea ia o formă de S, glomerulul luînd naștere la marginea liberă, „oarbă", a veziculei, continuitatea cu sistemul colector realizîndu-se la polul opus. Capilarele se dezvoltă din arteriola aferentă — la rîndul ei derivată din structurile arterio-venoase interlobulare — și formează ghemul capilar, stabilind legături circulatorii cu vasele învecinate. Membrana bazală glomerulară se formează la nivelul juxtapunerii între celulele endoteliale capilare și celulele epiteliale ale veziculei nefrice, devenind progresiv tot mai groasă (de la cca 100 nm inițial, la peste 300 nm la maturitate completă). Creșterea continuă a veziculei, la capătul opus locului de formare a glomerulului, duce la elongarea și cudarea sa ulterioară, cu dezvoltarea tubului contort proximal, a tubului contort distal și ansei Henle. Celulele mezenchimale ale blastemului nefrogen, neutilizate pentru formarea nefronilor, vor da naștere țesutului interstițial al rinichiului, țesutului mezangial și aparatului juxtaglomerular (fig. 1.5).

Nefronogeneza se produce periferic, creșterea rinichiului foetal fiind centrifugală. Porțiunea centrală a cortexului, învecinată joncțiunii corticomedulare, conține glomerulii cei mai vechi din punct de vedere al dezvoltării, ale căror anse Henle pătrund adînc în medulară și ale căror arteriole eferente formează arteriolele drepte. Cortexul periferic conține nefronii cei mai recent formați, cu anse Henle scurte, care nu ajung în medulară. Glomerulii situați cel mai profund au și dimensiunile cele mai mari și o parte din ei — în special cei din jurul vaselor arcuate — suferă o involuție normală și resorbție în perioada neonatală precoce. Aproximativ 20% din nefroni sînt deja formați la 3 luni de viață intrauterină și cca 30% la 5 luni. Formarea nefronilor se încheie la aproximativ

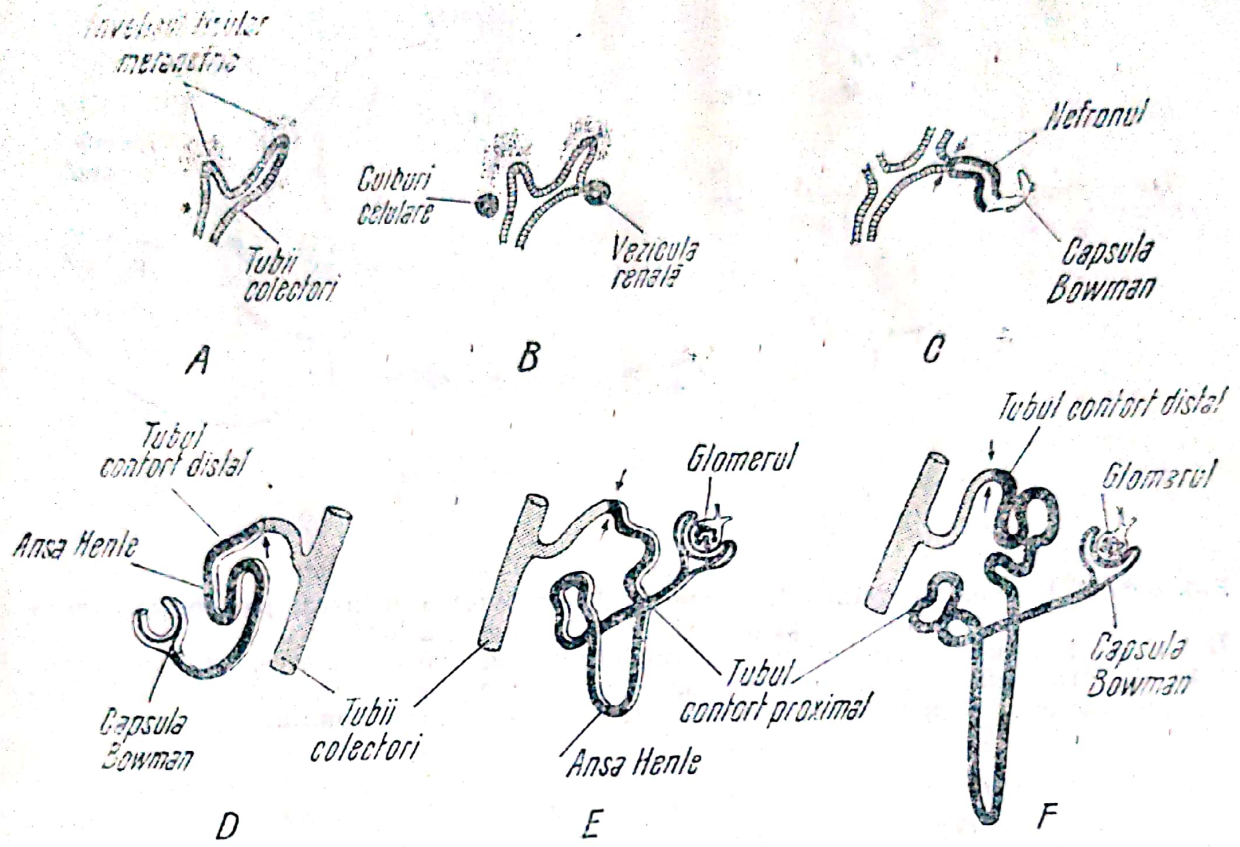

Învelișul tisular metanefric
Tubii colectori
Culburi celulare
Vezicula renală
Nefronul
Capsula Bowman
A
B
C
Tubul contort distal
Ansa Henle
Capsula Bowman
Tubii colectori
Glomerul
Tubul contort proximal
Ansa Henle
Tubul contort distal
Glomerul
Capsula Bowman
D
E
F

*Fig.* 1.5. (A→F) : Înfățișare schematică a dezvoltării unităților excretorii metanefrice. Săgețile indică locul unde unitatea excretorie (culoare închisă) stabilește o comunicație cu sistemul colector (culoare deschisă), permițînd astfel fluxul urinei dinspre glomerul spre canalele colectoare.

36 săptămîni de viață intrauterină ; fiecare din cei 2 rinichi ai unui nou-născut la termen conține între 850 000 și 1 000 000 nefroni. În intervalul menționat, greutatea rinichilor crește de la 2,5—3,5 g la 5 luni de viață intrauterină, la 20—45 g la nou-născutul la termen.

## 1.1.2. DEZVOLTAREA PORȚIUNII CAUDALE A MUGURELUI URETERAL

Dezvoltarea acestei porțiuni (fig. 1.6 și 1.7) se face în mai multe etape : formarea, pornind de la extremitatea canalului Wolff, a cornului sinusului urogenital ; reunirea celor două coarne, formînd peretele posterior al sinusului, unde se deschid separat ureterele și canalul Wolff (săptămîna a 7-a) ; formarea trigonului vezical între orificiile celor 4 canale ; formarea vezicii urinare și regresiunea canalelor Wolff la sexul feminin.

Inițial (embrionul între 15 și 35 mm lungime), terminația ureterului este separată de sinusul urogenital prin membrana Chwalla, care dispare la embrionul de 35 mm lungime (aproximativ săptămîna a 9-a de viață intrauterină).

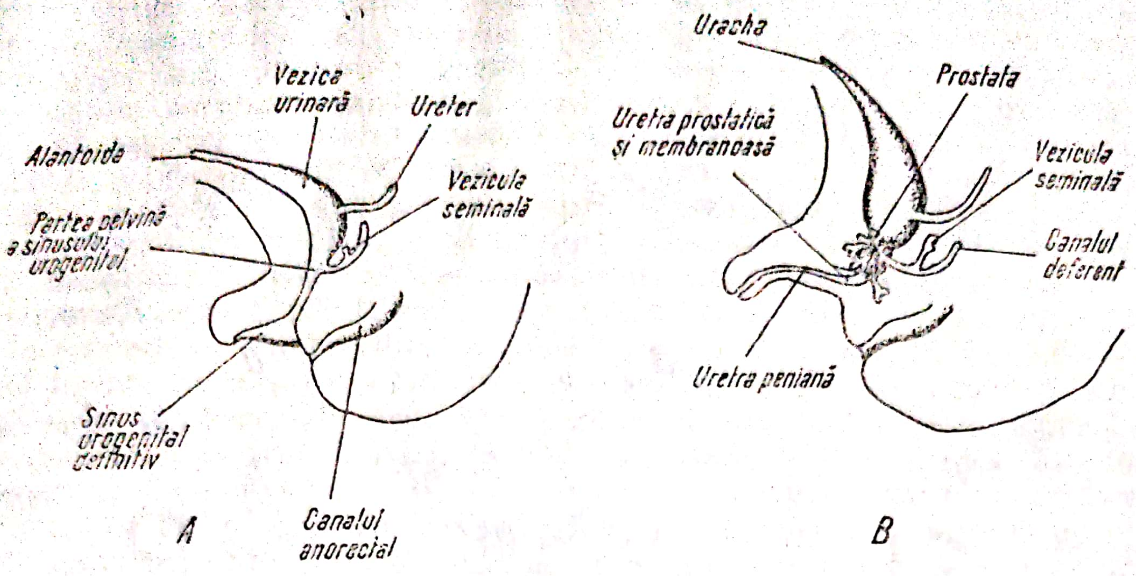

Vezica urinară
Ureter
Alantoide
Vezicula seminală
Partea pelvină a sinusului urogenital
Sinus urogenital definitiv
A
Canalul anorectal
Uracha
Prostata
Uretra prostatică și membranoasă
Vezicula seminală
Canalul deferent
Uretra peniană
B

*Fig. 1.6.* **A** Dezvoltarea sinusului urogenital spre vezica urinară, partea pelvină a sinusului urogenital și sinusul urogenital definitiv.
**B** La sexul masculin, sinusul urogenital definitiv dă naștere uretrei peniene. Prostata se formează prin înmugurirea spre exterior a uretrei, în timp ce veziculele seminale se formează prin înmugurirea spre exterior a canalului deferent.

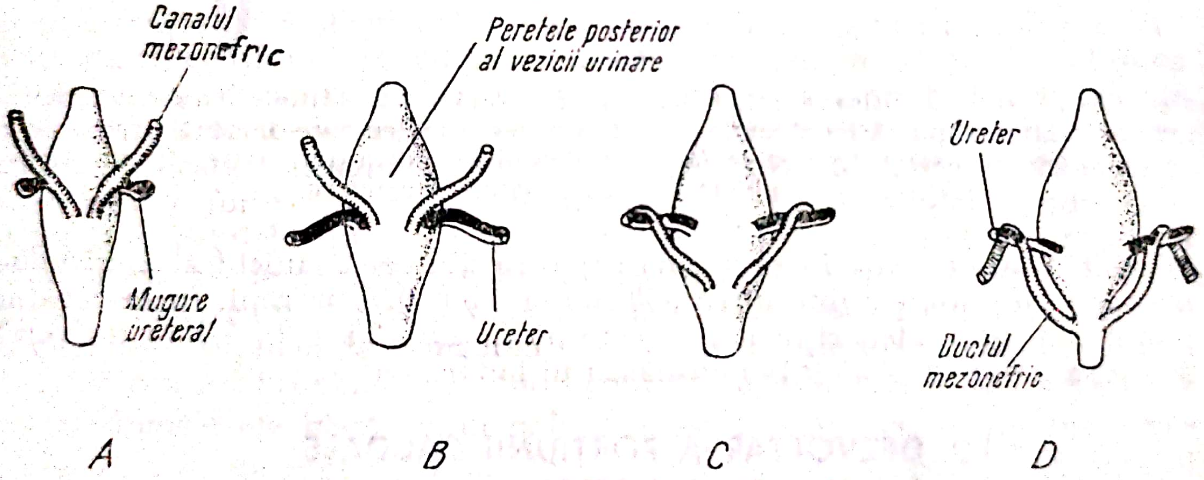

Canalul mezonefric
Peretele posterior al vezicii urinare
Ureter
Mugure ureteral
Ureter
Ductul mezonefric
A
B
C
D

*Fig. 1.7.* Vedere posterioară a vezicii urinare demonstrînd raporturile uretrei cu canalul mezonefric în cursul dezvoltării. Inițial, ureterul este format ca un mugure al ductului mezonefric (prin evaginarea peretelui) (A), dar — pe măsura dezvoltării — capătă o deschidere separată în vezica urinară (B.C.D.).

## 1.1.3. INDUCTORII MORFOGENEZEI RENALE

Deși importanța acestor inductori este foarte mare pentru explicarea unor anomalii de dezvoltare a rinichiului, ei sînt încă incomplet cunoscuți. Se cunoaște că acțiunea acestora este secvențială și este mai sigură participarea următorilor factori : a) proliferarea și diviziunea mugurelui ureteral ; b) interacțiunea ampulei terminale (extremitatea liberă a mugurelui ureteral) cu blastemul nefrogen (acțiunile acestor factori sînt legate — la nivel intim — fie de acțiunea unor substanțe chimice dializabile, fie de contactele între membranele celulelor învecinate) ; c) activitatea secretorie a primilor nefroni. Ea produce dilatația și remodelarea ulterioară a canalelor metanefrice și a ramurilor lor pentru a forma bazinetul și calicele renale, eliminarea urinii fiind în acest moment împiedicată de existența septurilor epiteliale (membranele Chwalla) de la capătul caudal al ureterului. După resorbția acestora, fluxul de urină continuă să joace un rol important în dezvoltarea rinichiului, după cum o arată asocierea frecventă între obstrucțiile congenitale ale tractului urinar și anomaliile de dezvoltare renală.

### 1.1.4. FUNCȚIA RINICHIULUI FETAL

Deși rinichiul fetal este funcțional precoce, homeostazia mediului intern fetal se află în special sub dependența funcțiilor de schimb și a metabolismului placentar.

Astfel, în săptămîna a 10-a de viață intrauterină, rinichiul fetal secretă o urină diferită de ultrafiltratul plasmatic (acidă, hipotonă în raport cu plasma, lipsită de glucoză sau proteine, cu conținut mai scăzut față de plasmă în ceea ce privește $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$ și mai crescut în uree și creatinină ; $PO_4^{---}$ filtrat glomerular este reabsorbit în întregime la nivel tubular). Există, de asemenea, dovezi că sistemele de transport ale $Na^+$, $K^+$, $H^+$ și anionilor organici sînt funcționale în viața fetală. Sistemele de transport limitate prin Tm* sînt mature în ceea ce privește reabsorbția $PO_4^{---}$ și glucozei, posibil incomplet maturate pentru acid uric și aminoacizi. Concentrațiile crescute de uree și creatinină în urina fetală permit să se creadă că difuziunea pasivă poate contribui la ajustarea echilibrului osmolar, în timp ce emisia de urini hipotone — și uneori hipertone — evocă o maturație parțială a sistemului anselor Henle.

Tubii renali fetali sînt sensibili la PTH și aldosteron, iar aparatul juxtaglomerular este, de asemenea, funcțional.

### 1.1.5. CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA POSTNATALĂ A RINICHIULUI

Cunoștințele referitoare la creșterea și dezvoltarea postnatală a rinichiului sînt încă fragmentare. Vom sublinia doar ceea ce este clar în prezent :

- creșterea rinichiului la sugar și copil urmează o curbă allometrică predictibilă (vezi formula Hodson, conform căreia lungimea rinichiului apreciată pe clișeele urografiei standard se calculează astfel : L (lungimea rinichiului în cm) $=0{,}057\times$talia (cm)$+2{,}646$), iar dimensiunile rinichiului se corelează bine cu vîrsta și parametrii creșterii somatice ;
- în unele situații patologice (boli renale cronice, anomalii cerebrale, unele maladii congenitale de cord), dimensiunile rinichiului pot fi mai mici decît cele normale ;
- gradul de maturație renală poate fi apreciat și după gradul de maturație histologică a glomerulilor, ca și după dimensiunile și dispoziția

---

* Tm = capacitate maximă de transport tubular.

tubilor. Rata de maturare glomerulară — postnatal — este variabilă și forme imature pot persista, în mod normal, timp de cîteva luni după naștere. Leziuni supraadăugate (ca inflamația și obstrucția tractului urinar) pot conduce la persistența glomerulilor imaturi și chiar la modificări regresive în glomerulii normal formați ;

- dimensiunile glomerulilor cresc de la cca 100 $\mu$ la naștere în diametru la cca 300 $\mu$ la adolescent, urmînd postnatal o creștere regulată. Ritmul de creștere al glomerulilor poate fi întîrziat sau accelerat în unele situații patologice (de exemplu, în unele maladii congenitale de cord cianogene se observă constant creșterea dimensiunilor glomerulilor) ;
- funcționalitatea glomerulară crește în mod constant la sugar și copilul mic ; creșterea atît a FSR, cît și a FGR reflectă atît creșterea dimensiunii glomerulilor, cît și a suprafeței patului capilar ;
- postnatal se produce și o creștere a lungimii și volumului tubular, ceea ce are drept corespondent creșterea capacității corticale de transport, a funcțiilor metabolice tubulare, a creșterii capacității de concentrare a urinii. Modificările citostructurale joacă un rol mai mic în fenomenul de maturație tubulară : postnatal există puține modificări electronooptice, deși histochimic se demonstrează creșterea activității enzimatice a celulelor tubulare.

Reiese că maturația renală postnatală este doar parțial legată de diferențierea continuă a celulelor individuale, posibil în mai mare măsură dependentă de creșterea fizică a rinichiului, de interrelațiile anatomice mai eficiente între nefroni, canale și vasele sanguine și — probabil, în cel mai înalt grad — de creșterea fluxului sanguin, de inducția prin creșterea solicitării specifice de substrat și prin stimulare hormonală.

### 1.1.6. RELAȚIILE ÎNTRE PROCESELE DE CREȘTERE ȘI DEZVOLTARE RENALĂ ȘI MALFORMAȚIILE RENALE

Sînt încă puțin cunoscute în prezent și — deși există unele dovezi clare în acest sens — nu pot fi prezentate în mod sistematic.

### 1.1.7. CARACTERISTICILE RINICHIULUI „IMATUR"

O dată stabilit faptul că dezvoltarea morfologică și îndeosebi funcțională renală continuă în viața extrauterină, sînt importante pentru clinică stabilirea caracteristicilor rinichiului în curs de maturizare. *Morfologic*, rinichiul nou-născutului și sugarului se diferențiază de cel al adultului prin aspectul glomerulilor și îndeosebi prin cel al tubilor renali. Glomerulii demonstrează o neomogenitate de mărime, cei juxtamedulari fiind mai mari decît cei corticali. De asemenea, sînt evidente unele caracteristici structurale de imaturitate : ghemul capilar puțin dezvoltat, membrana bazală subțire și lamelară, spațiul subcapsular lărgit. Tubii nefronilor imaturi sînt scurți, cu convoluțiile puțin exprimate. La nivel celular este puțin dezvoltat, în special polul urinar, unde indentațiile membranei sînt reduse, dar și aparatul mitocondrial, localizat la polul opus, este mai puțin bine reprezentat numeric și incomplet structural.

Aspectul „imatur" descris al nefronului este prezent, în mod normal, timp de luni de zile după naștere. Este interesant de subliniat că inflamația și obstrucția tractului urinar dacă se produc în acest moment, duc la persistența formelor primitive.*

*Funcțional* sînt caracteristice rinichiului în curs de maturare următoarele aspecte :

- filtratul glomerular este redus (raportat la greutatea corporală, suprafața corporală, volumul lichidului extracelular, consumul de $O_2$, rația calorică și lichidiană) ;
- există o irigație preferențială a nefronilor medulari și juxtamedulari. Aceasta este foarte marcată în perioada 0—15 zile de viață extrauterină, după care se observă o creștere lentă a irigației nefronilor corticali ;
- capacitatea de transport tubular a apei și electroliților este redusă. Aceasta explică o serie de aspecte funcționale importante observate în această perioadă :

— manipulare tubulară redusă a exceselor de $Na^+$ în dietă (retenție !) ;

— prag renal scăzut pentru bicarbonați (19—21 mEq/l plasmă), îndeosebi la prematuri, constituind una din cauzale acidozei metabolice tardive a prematurului ;

— manipulare redusă a apei la nivel tubular, ceea ce explică tendința la retenție hidrică în caz de supraîncărcare și deshidratarea care apare mai ușor în condiții de aport hidric inadecvat, deoarece pierderea „obligatorie" de apă este mai mare ;

— capacitate de concentrare redusă, îndeosebi la prematuri. Osmolaritatea maximă a urinei la nou-născut este în jur de 600—700 mOsm. Se pare că maturarea acestei funcții este legată de regimul de proteine : prematurii care primesc un regim normal de proteine (dar nu hiperproteic, cînd există risc de deshidratare !) cîștigă mai repede capacitatea de a asigura osmolaritatea maximă a urinei, față de cei alimentați cu cantități reduse de proteine ;

— funcția de acidifiere a urinei este deficitară în primele 2 săptămîni de viață extrauterină. După acest interval, sugarul poate excreta urină la fel de acidă ca adultul (pH 4,5—5,0) sau în primul an de viață o proporție mai mare de $H^+$ este eliminată ca $H^+$ liber și nu ca $NH_4^+$ (există o incompletă maturare a sistemelor enzimatice amonioformatoare) ;

— rinichiului în curs de maturizare îi este caracteristic dezechilibrul glomerulo-tubular (raportul suprafață glomerulară/volum tubular este crescut față de valorile de la adult și acest raport scade rapid în cursul primului an de viață ; comparativ, funcția tubulară este mai puțin apropiată de valorile de la adult, ceea ce explică o reabsorbție fracțională redusă a solviților filtrați în TCP : glucoză, fosfați, aminoacizi, $NaHCO_3$** etc.) ;

---

* Argument interesant în sprijinul teoriei conform căreia displaziile renale sînt consecința inflamației sau obstrucției produse în perioada embriogenezei și maturației renale, vezi la *Bernstein, J.:* The morphogenesis of renal parenchymal maldevelopment (renal dysplasia), *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1971, *18* : 395.

** Unii autori o denumesc ca „insuficiență tubulară relativă" în comparație cu adultul (1).

— în toată perioada maturizării extrauterine este remarcabil caracterul de neomogenitate funcțională renală, îndeosebi în ceea ce privește balanța glomerulo-tubulară.

Toate aceste caracteristici de imaturitate tubulară, de dezechilibru glomerulotubular, sînt mai accentuate la prematur :

- capacitatea de diluție a urinii este normală, dar — datorită FGR mai redus în comparație cu nou-născutul la termen — prematurul are o capacitate limitată de excreție a apei libere și, deci, tendință mai accentuată de retenție hidrică la o încărcare hipotonă ;
- capacitatea maximă de concentrare este mai mică (600—700 mOsm/kg $H_2O$ față de 800 mOsm/kg $H_2O$) ceea ce explică pierderile obligatorii de apă mai mari și tendința mai mare de deshidratare în caz de limitare a aportului ;
- la proba de acidifiere a urinii cu clorură de amoniu, în primele 3 săptămîni de viață extrauterină prematurii realizează nivele mai mari ale pH-ului urinar comparativ cu nou-născutul la termen și o excreție netă de acid mai redusă. Valorile acestor parametri devin comparabile cu acelea de la nou-născutul la termen în jurul vîrstei de 4—6 săptămîni ;
- pragul renal pentru glucoză este mai scăzut (corespunde la valori ale glicemiei de aprox. 150 mg⁰/₀) ;
- excreția funcțională a $Na^+$ este mai mare la prematuri (3—5⁰/₀ din valorile $Na^+$ filtrat glomerular față de aprox. 1⁰/₀ cît se înregistrează la nou-născutul la termen după a 3-a zi de viață extrauterină), ceea ce explică comportamentul acestora în condiții de deprivare de $Na^+$, similar cu acela al sugarilor cu sindrom de pierdere de sare : balanță negativă a sodiului și hiponatremie severă cînd aportul de $Na^+$ este mai mic de 3 mEq/kg/zi. Un deficit temporar al transportului tubular de $Na^+$, datorat imaturității tubulare este responsabil de pierderea urinară de $Na^+$. La nou-născutul prematur, unele date sugerează și rezistența parțială a tubului contort distal la acțiunea aldosteronului (imaturitatea receptorilor specifici ?), ceea ce, de asemenea, poate explica instalarea sindromului de pierdere de sare.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BERNSTEIN J. — „Morphologic development“ în cap. 26 : „The Kidneys and Urinary Tract“ în „Pediatrics“, ediția a 16-a, sub redacția A. M. Rudolf, A.C.C., New York, 1977, pp. 1 235—1 236.
2. FETTERMAN G. H. și colab. — „The growth and maturation of human glomeruli and proximal convolutions from term to adulthood, studies of microdissection“, *Pediatrics*, 1965, *35*, 601.
3. MC CRORY, W. W. — „Developmental Nephrology“, Harward Univ. Press, Cambridge, 1972.
4. POTTER E. L. — „Normal and abnormal development of the Kidney“, Year Book Publishers Co., Chicago, 1972.
5. ROYER P. — Cap. 1. „Développement embryofoetal et génétique“, pp. 13—18 în P. Royer, R. Habib, H. Mathieu, M. Broyer : „Néphrologie pédiatrique“, ed. a 2-a, Flamm. Méd. Sci., Paris, 1975.

# 1.2. DATE MORFOFUNCŢIONALE LEGATE DE APARATUL EXCRETOR

## 1.2.1. DATE STRUCTURALE PRIVIND RINICHIUL NORMAL

### 1.2.1.1. STRUCTURA MACROSCOPICĂ

Rinichii sînt organe perechi, situate retroperitoneal la nivelul vertebrelor L$_{2-4}$, în lojile renale. Sînt formaţi din 8—12 lobi piramidali, situaţi cu baza la suprafaţă şi vîrful la nivelul papilei, care intră în calicele mici.

La nivelul unei secţiuni care trece prin hil, schematic, dispoziţia elementelor structurale este înfăţişată în fig. 1.8.

Se disting :

— piramidele medulare, cu baza spre periferie (la limita între corticală şi medulară) şi vîrful la nivelul papilelor, au o culoare roşie deschisă, sînt bine delimitate şi prezintă striaţii radiare, paralele (piramidele Malpighi) ;

— coloanele Bertin au un aspect fin granular, culoare mai palidă şi morfologic reprezintă prelungiri ale parenchimului cortical între piramidele medulare ;

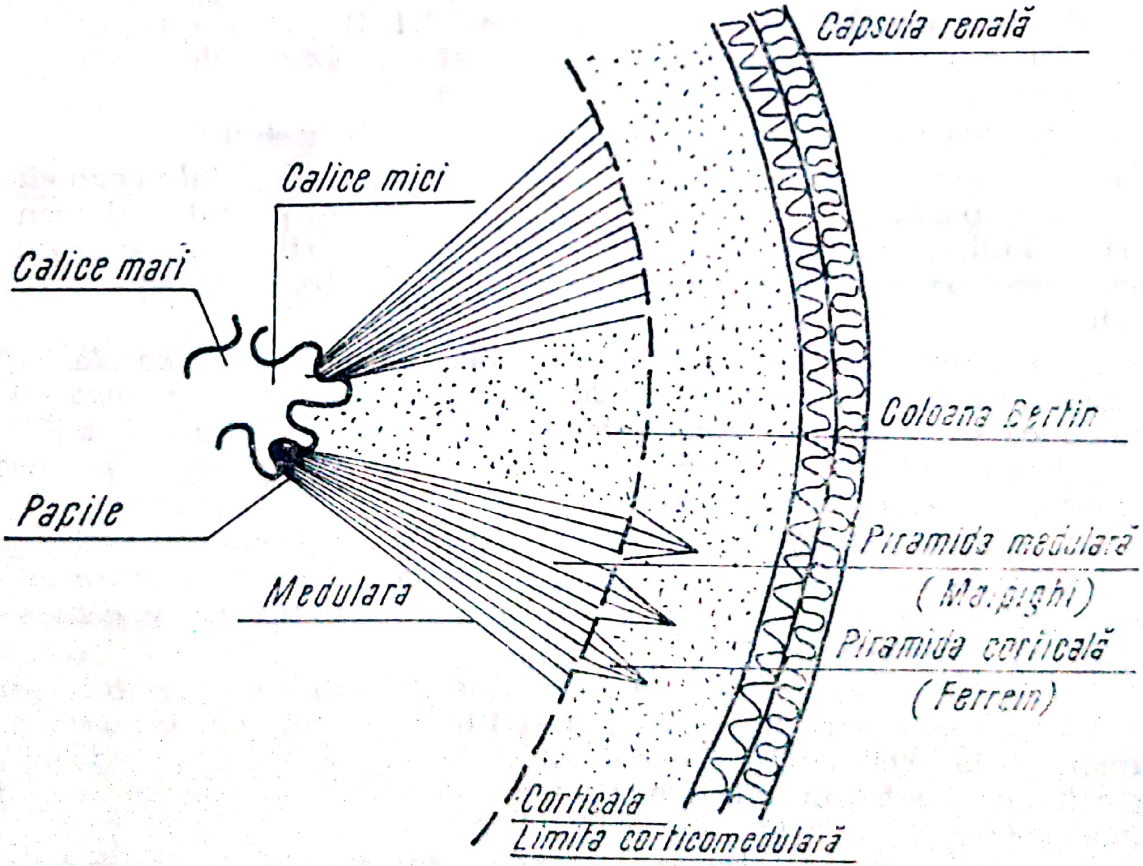

Capsula renală
Calice mici
Calice mari
Papile
Medulara
Coloana Bertin
Piramida medulară
(Malpighi)
Piramida corticală
(Ferrein)
Corticala
Limita corticomedulară

*Fig. 1.8.* Reprezentare schematică a structurii macroscopice a rinichiului.

— piramidele corticale (Ferrein) ocupă zona situată între baza piramidelor medulare și capsula renală, sînt brăzdate de striuri paralele, care converg spre exterior ; fiecărei piramide medulare îi corespund cca 150—200 piramide corticale ;

— țesutul cortical, care înconjură piramidele Ferrein, are un aspect granulos și se continuă liber în medulară, sub forma coloanelor Bertin ;

— vîrful piramidelor Malpighi, mai palid, poartă numele de papilă și se deschide la nivelul calicelor mici, în număr de 8—14 pentru fiecare rinichi ; raportul între calicele mici și piramidă este de 1/1—1/3 ; calicele mici se deschid în cele mari, în număr de 2—5 pentru fiecare rinichi ; împreună, calicele mari și mici formează căile excretorii intrarenale.

Piramida medulară, împreună cu parenchimul cortical înconjurător, formează o unitate morfologică, cu vascularizație proprie : lobul renal.

### 1.2.1.2. STRUCTURA MICROSCOPICĂ

Unitatea funcțională a rinichiului este nefronul. Numărul total al nefronilor este de cca 2 000 000. El este compus din următoarele segmente :

a) **Glomerulul,** în dimensiune de 110—160 μ, constituie aparatul de filtrare. Este format dintr-o rețea intricată de capilare tortuoase, sub forma unui ghem mai mult sau mai puțin sferic *(glomus, floculus)* în legătură cu arteriola aferentă și eferentă. Acest ghem capilar este acoperit (la polul opus celui vascular) și înconjurat de un derivat epitelial, capsula Bowman. Membrana bazală a capsulei Bowman este în continuare cu cea a tubului contort proximal și e acoperită de celule epiteliale parietale.

Ultrastructural, glomerulul se alcătuiește din (fig. 1.9) :

1 — tunica internă a peretelui capilar, formată din *celule endoteliale,* care au o porțiune centrală mai voluminoasă, proeminînd în lumen — pericarionul — și porțiunile periferice aplatizate, extinzîndu-se deasupra membranei bazale, iar la locurile de apropiere dintre două celule, acoperindu-se ;

2 — porțiunea mijlocie este reprezentată de *membrana bazală,* neîntreruptă, cu dimensiuni de cca 1 200 Å. Are o structură complexă glicoproteinică și se prezintă electronomicroscopic ca o membrană avînd o zonă densă centrală de cca 640 Å și zone mai puțin dense periferice (externă 610 Å, internă 310 Å) ;

3 — *celulele epiteliale* viscerale, ce trimit proiecții citoplasmatice (podocite) în contact direct cu membrana bazală glomerulară. Între aceste prelungiri și pe suprafața lor se găsește o mucoproteină polianionică, bogată în hidrocarbonate ;

4 — *celulele mezangiale,* situate în axul ghemului capilar într-o atmosferă de substanță fundamentală și fibrile de colagen, prezintă prelungiri ce iau contact cu celulele endoteliale ; ele apar funcțional ca aparținînd de sistemul reticulohistiocitar, îndepărtînd macromoleculele din circulație ;

5 — *capsula Bowman* înconjură glomerulul. Membrana sa bazală e în continuare cu MB a TCP și e acoperită de celule epiteliale.

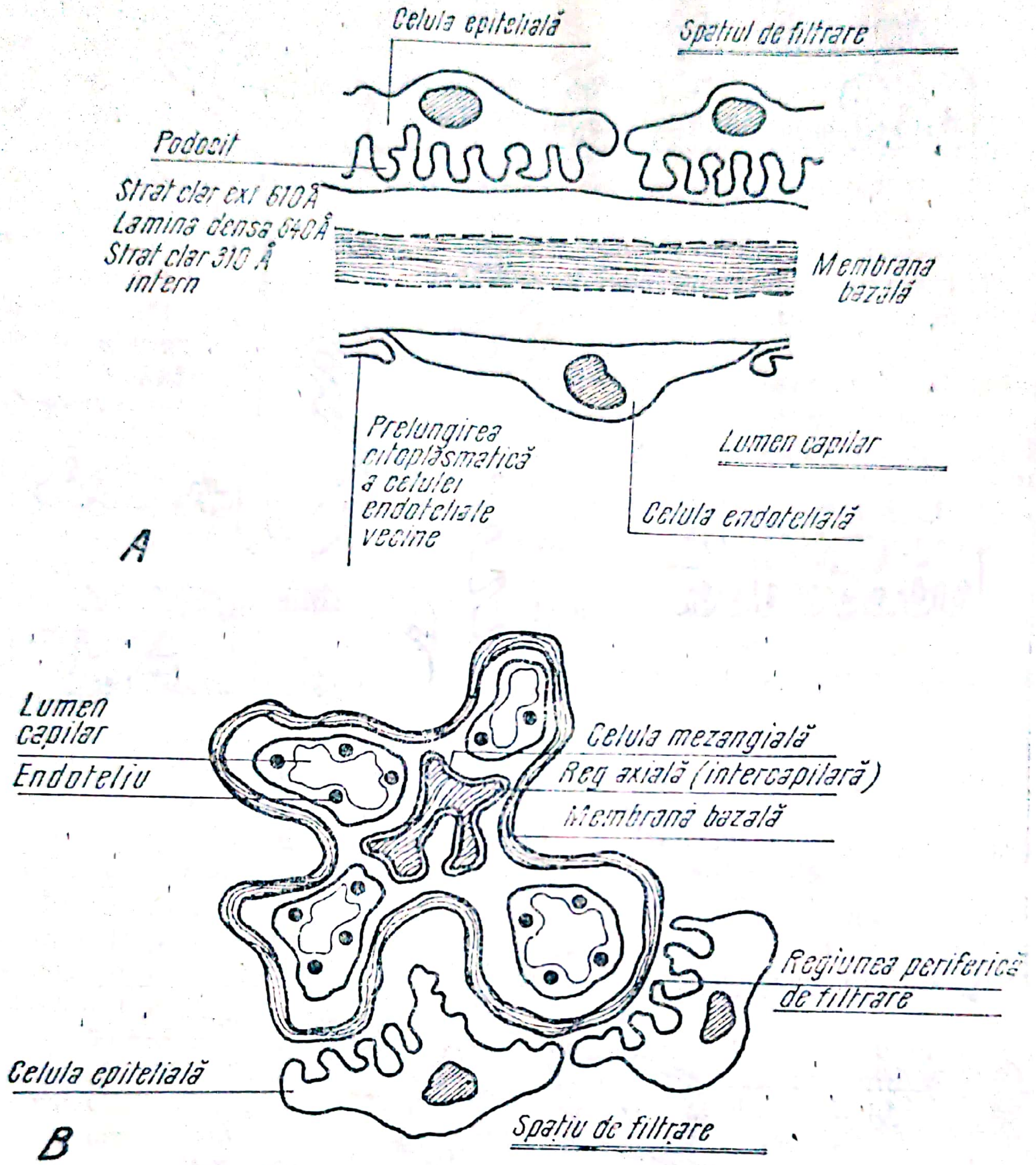

Celula epitelială
Spaţiul de filtrare
Podocit
Strat clar ext 610 Å
Lamina densa 640 Å
Strat clar 310 Å intern
Membrana bazală
Prelungirea citoplasmatică a celulei endoteliale vecine
Lumen capilar
Celula endotelială
A
Lumen capilar
Endoteliu
Celula mezangială
Reg axială (intercapilară)
Membrana bazală
Regiunea periferică de filtrare
Celula epitelială
Spaţiu de filtrare
B

*Fig. 1.9.* Ultrastructura microscopică a glomerulului :
*A* Ultrastructura membranei de filtrare.
*B* Secţiune printr-un ax al ghemului capilar.

b) **Structurile tubulare** constau din formaţiuni tubulare de formă şi poziţie diferită, în raport cu medulara şi corticala renală, aflate în continuitate. Se descriu :

— *Tubul contort proximal (TCP)*, are cel mai mare diametru (fig. 1.10) dintre segmentele tubulare. Este situat în cortex. Membrana bazală tubulară este acoperită de un epiteliu cuboidal şi unicelular ; nucleii sînt sferici şi dispuşi contraluminal. Celulele epiteliale ale TCP au la nivelul suprafeţei luminale numeroase evaginaţii ale membranei celulare, alcă-

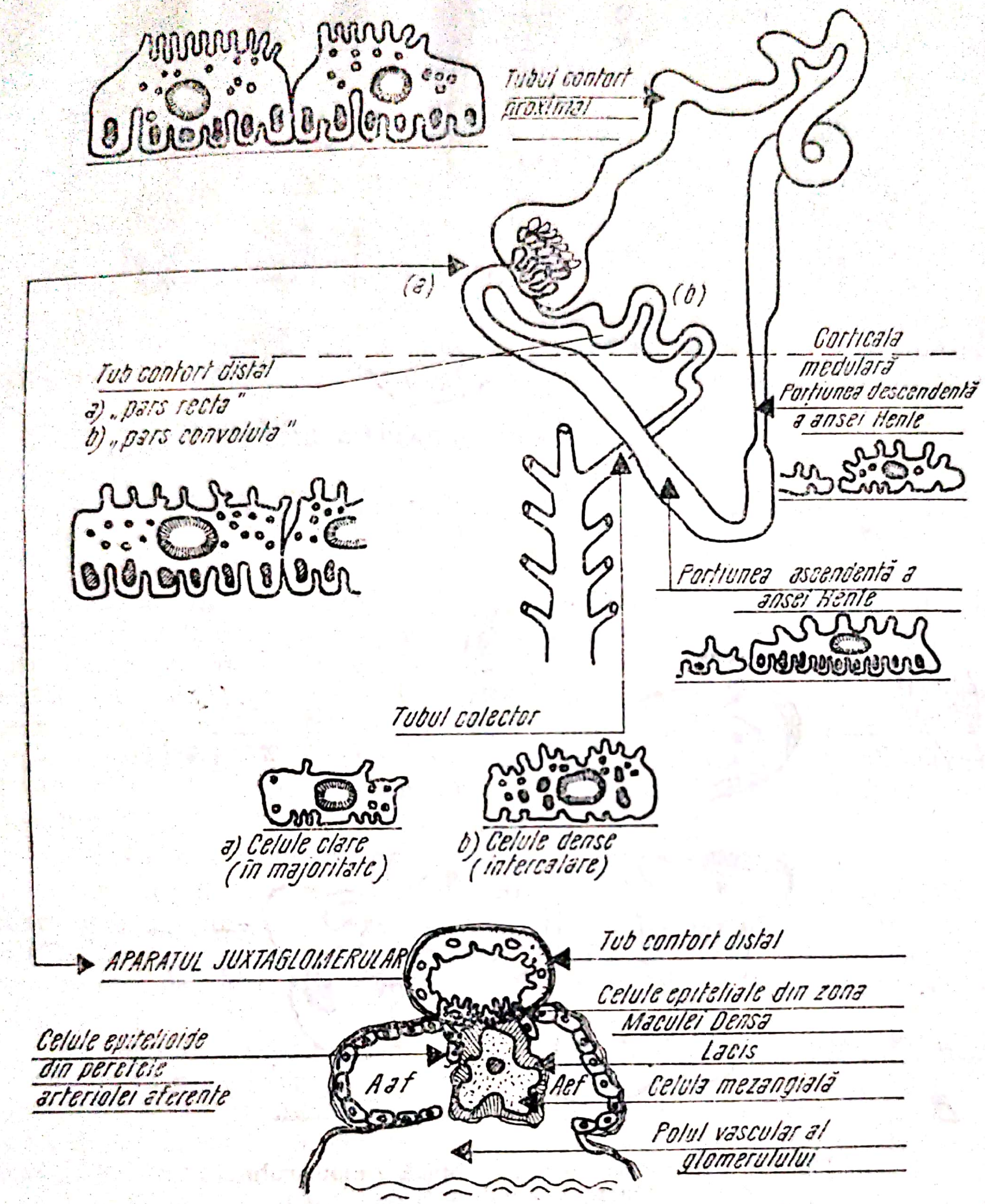

Tubul contort proximal
(a)
(b)
Corticala
medulară
Porțiunea descendentă a ansei Henle
Tub contort distal
a) „pars recta"
b) „pars convoluta"
Porțiunea ascendentă a ansei Henle
Tubul colector
a) Celule clare (în majoritate)
b) Celule dense (intercalare)
APARATUL JUXTAGLOMERULAR
Tub contort distal
Celule epiteliale din zona Maculei Densa
Lacis
Celula mezangială
Polul vascular al glomerulului
Celule epitelioide din peretele arteriolei aferente
Aaf
Aef

*Fig. 1.10.* **Reprezentare schematică a segmentelor tubulare ale nefronului.**

tuind „marginea în perie", cu rol deosebit în schimburile de apă și solviți. Și suprafața bazală a celulelor tubulare are numeroase indentații membranare, în care se găsesc mitocondrii numeroase.

Capilarele peritubulare, formînd un plex abundent, sînt în contact intern cu MB tubulară.

2— *Ansa Henle (AH)* se compune dintr-o porțiune descendentă, în continuarea TCP, și o alta ascendentă, continuîndu-se cu TCD, între ele existînd numeroase diferențe structurale (vezi fig. 1.10).

Epiteliul secțiunii descendente este plat și scuamos, iar diametrul tubular este considerabil mai mic decît cel al TCP. Suprafața luminală are microvilozități apicale scurte, larg spațiate și mitocondrii puține.

Segmentul ascendent are un diametru mai mare, este acoperit de celule epiteliale subțiri, cu nuclei situați în porțiunea luminală a celulei. În celule se găsesc numeroase mitocondrii rotunde, aflate în porțiunea bazală. Celulele epiteliale ce căptușesc segmentul ascendent au, de asemenea, microvilozități scurte în suprafața luminală și digitații ale membranei citoplasmatice bazale, aflate în contact intim cu mitocondriile.

Nefronii situați în cele 2/3 externe ale corticalei au ansa Henle scurtă, depășind cu puțin limita corticomedulară, în timp ce acei situați juxtamedular au ansa Henle lungă, pătrunzînd adînc în medulară.

— *Tubul contort distal (TCD)* (vezi fig. 1.10) prezintă o porțiune inițială *(pars recta)* care continuă traiectul segmentului ascendent al ansei Henle către glomerul. Cînd TCD ajunge la nivelul polului vascular al glomerulului în contact cu arteriola aferentă formează *macula densa* (ce face parte din aparatul juxtaglomerular), zonă importantă în fiziologia renală (vezi mai jos). În structura aparatului juxtaglomerular se disting :

- celulele epiteliale ale TCD de la nivelul *macula densa,* care sînt separate prin spații intercelulare profunde, permițînd — prezumptiv — contactul direct între urina tubulară și formațiunile aparatului juxtaglomerular ;
- porțiunea situată între arteriola aferentă și eferentă, denumită *lacis* și alcătuită dintr-o atmosferă conjunctivă, în care se găsesc celulele înrudite cu cele mezangiale ;
- celulele epitelioide din peretele arteriolei aferente care conțin miofibrile și granulații legate de secreția reninei.

În continuarea *pars recta* se găsește o *porțiune convolută,* mărginită de un epiteliu cuboidal, cu citoplasmă densă granulară și conținînd numeroase mitocondrii. Suprafața luminală are numeroase microvilozități scurte, mai groase și mai puțin abundente decît în TCP.

— *Tubul colector* (vezi fig. 1.10) este format din joncțiunea a două sau mai multe segmente terminale ale TCD și primește mai multe ramuri în traiectul spre papilă. Este acoperit de un epiteliu cuboidal simplu. Segmentele finale ale tubului colector se numesc *conductele Belini,* care primesc urina din alte canale colectoare și o duc în calicele urinare, prin vîrful papilei.

### 1.2.1.3. IRIGAȚIA RENALĂ

Irigația arterială este asigurată de *arterele renale* (în număr de două, rareori mai multe, unul din rinichi avînd în acest caz aporturi arteriale supranumerare). Pătrunse în hilul renal se divid în *artere interlobare,* care trec ventral și dorsal de pelvisul renal, între piramidele Malpighi. La nivelul zonei ce desparte cortexul de medulară se desfac în *artere arciforme,* care sînt paralele cu suprafața renală. Din acestea iau naștere *arterele interlobulare,* care intră în cortex și merg perpendicular pe suprafața renală, ducînd la formarea de *arteriole aferente* pentru fiecare glomerul (fig. 1.11).

*Arteriola aferentă* pătrunde la nivelul polului vascular al fiecărui glomerul, formînd *ghemul capilar* caracteristic. Rețeaua de capilare glomerulare se strînge din nou, formînd *arteriola eferentă,* care părăsește glomerulul tot la nivelul polului vascular.

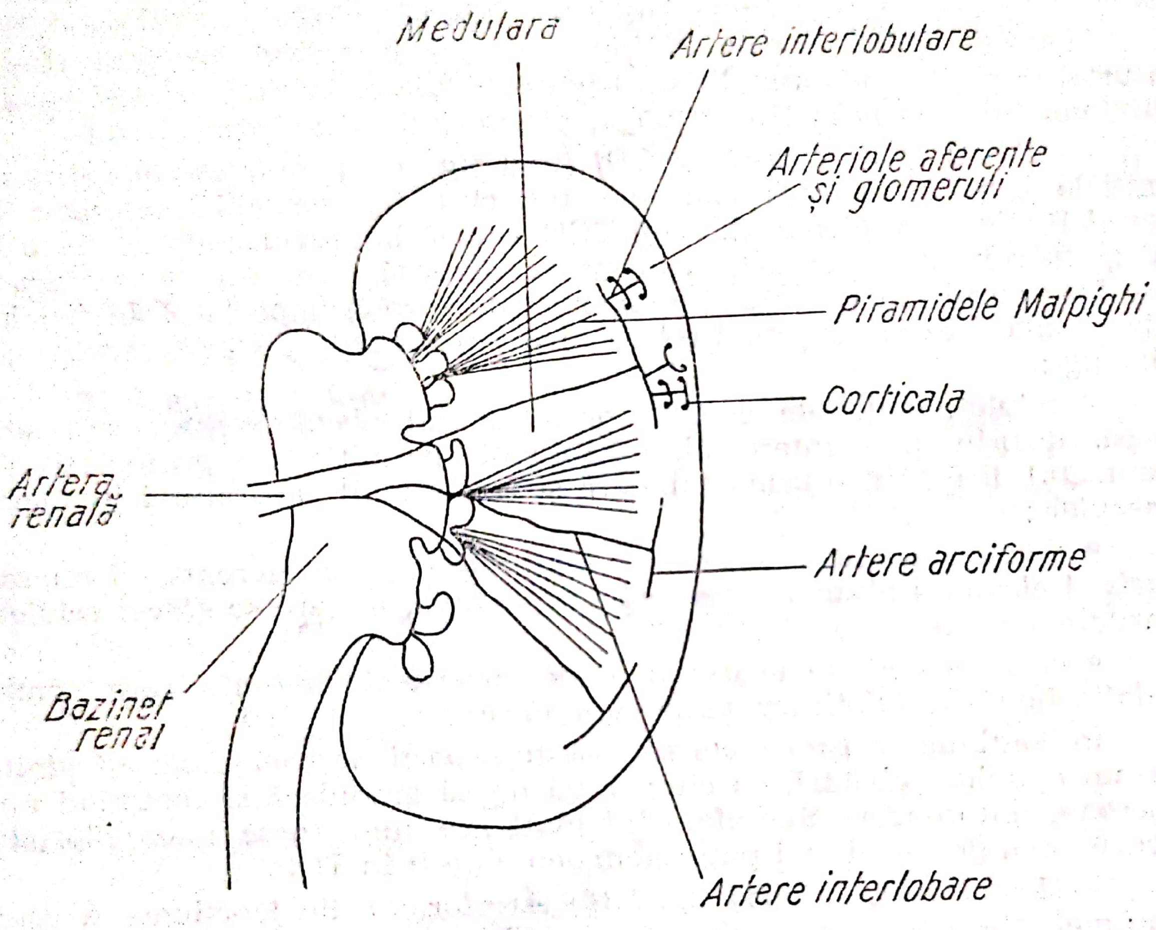

Medulara
Artere interlobulare
Arteriole aferente și glomeruli
Piramidele Malpighi
Corticala
Arteră renală
Artere arciforme
Bazinet renal
Artere interlobare

*Fig. 1.11.* Reprezentare schematică a irigației arteriale renale (irigația venoasă urmează întocmai pe cea arterială).

*La nivelul glomerulilor corticali,* diametrul arteriolei eferente este ceva mai mare decît cel al arteriolei aferente. Ea se divide din nou într-o rețea de capilare liber anastomozate, care înconjură TCP, TCD, porțiunile situate în corticală ale ansei Henle și canalelor colectoare. Există de asemenea, comunicare liberă între capilarele provenind de la diferiți nefroni. Pereții capilarelor sînt foarte subțiri și foarte apropiați de membrana bazală tubulară (distanță de maximum 0,1 μ). Capilarele corticale se reunesc în final, spre a forma *venulele interlobulare.*

*La nivelul glomerulilor juxtamedulari,* arteriolele eferente dau naștere la ramuri care formează o rețea capilară pentru TCP și TCD. De asemenea, dau naștere la *vasa recta,* anse arteriale recurente, care merg paralel cu ansa Henle și coboară prin medulară spre papila renală. Se întorc la vîrful ansei și urcă în regiunea juxtamedulară, unde se unesc și formează venele interlobulare. Această dispoziție a *vasa recta* formează „sistemul de contracurent multiplicator", cu rol foarte important în fiziologia renală.

*Întoarcerea venoasă* urmează în general același aspect ca și irigația arterială (venule interlobulare, venele arciforme, venele interlobare, venele renale).

Reprezentarea schematică a irigației arteriale renale este înfățișată în fig. 1.11.

## 1.2.2. DATE DE FIZIOLOGIE A RINICHIULUI ȘI CĂILOR EXCRETORII

Formarea urinii este rezultatul a trei procese : filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară și secreția tubulară. Filtratul glomerular este un ultrafiltrat de plasmă și, cu excepția conținutului său scăzut în proteine, are o compoziție chimică similară cu plasma. Mare parte din filtratul glomerular (65—70%) este reabsorbită în timpul pasajului prin tubul contort proximal (TCP), printr-un proces care păstrează izotonicitatea lichidului tubular. TCP este sediul major al reabsorbției apei și electroliților ($Na^+$) ; reabsorbția aminoacizilor este aproape totală la acest nivel, cea a glucozei este completă în condiții fiziologice.

În timp ce lichidul trece prin porțiunea descendentă a ansei Henle (AH), continuă reabsorbția $Na^+$, $Cl^-$, $HCO_3^-$ și a apei. Reabsorbția activă a $Na^+$ în această porțiune a nefronului joacă un rol important în mecanismele responsabile pentru diluția și concentrația urinei, ce vor fi descrise mai jos în detaliu.

Lichidul tubular ce trece la nivelul tubului contort distal (TCD) și tubului colector (TC) suferă manipulări ce vor avea ca rezultat diluția sau concentrația urinei, ca și excreția în final de urină acidă sau alcalină.

### 1.2.2.1. FILTRAREA GLOMERULARĂ

Aproximativ 20—25% din debitul cardiac trece prin rinichi în timpul unei sistole cardiace, constituind fluxul sanguin renal (FSR). Structura glomerulului (vezi mai sus) îi conferă caracteristicile unui aparat de ultrafiltrare. Procesul de filtrare glomerulară interesează pasajul constituenților filtrabili ai plasmei din capilare în spațiul capsular, prin membrana de difuziune (vezi fig. 1.8).

Cantitatea de filtrat glomerular (FGR) format depinde de balanța între presiunea hidrostatică (în raport cu TA medie), acționînd la nivelul capilarelor glomerulare și forțele care se opun difuziunii prin membrana de filtrare : caracteristicile de permeabilitate de membrană, presiunea renală intracapsulară (proporțională cu presiunea tisulară renală și presiunea din căile excretorii ale urinei) și presiunea osmotică a proteinelor plasmatice.

Presiunea efectivă de filtrare este rezultanta următoarei diferențe :

$$\boxed{p_{ef} = \text{p. hidrostatică} - (\text{p. coloid osmotică} + \text{p. intracapsulară})}$$

Porțiunea din fluxul sanguin renal (mai corect din fluxul plasmatic renal = FPR) transformată în urină primitivă (ultrafiltrat) poartă numele de *fracție de filtrare* ($F_f$). Valoarea acesteia este de 16—20% din valoarea FPR.

Pentru a ne putea forma o idee cantitativă despre mărimea FGR, un copil de 40 kg, cu valori normale ale FGR, formează cca 100 l filtrat glomerular/zi, volum de cca 15 ori mai mare decît volumul LEC !

Filtrarea glomerulară și fluxul sanguin renal sînt reglate prin ajustările tonusului arteriolei aferente și eferente, care mențin o relativă constanță a acestui proces, chiar în prezența unor scăderi sau creșteri moderate ale presiunii arteriale. Scăderea filtratului glomerular se produce cînd presiunea arterială este între 70—80 mmHg și încetează cînd presiunea arterială este în jurul a 55—60 mmHg.

### 1.2.2.2. FUNCȚIILE TUBULARE

Indiferent de modul concret în care se realizează la nivelul diferitelor segmente ale tubului urinifer, funcțiile tubulare de bază sînt reabsorbția și secreția.

Numim *reabsorbție tubulară* procesul prin intermediul căruia celula tubulară transportă o substanță din urina tubulară spre sîngele din capilarele peritubulare. Există mai multe mecanisme interesate în acest proces, în esență însă ele sînt de două tipuri :

1 — *reabsorbția pasivă* (conform gradientului osmotic, fără consum de energie biologică, ex. = reabsorbția apei în TCD și tubul colector (Tcol.) sub acțiunea ADH) ;

2 — *reabsorbția activă,* care se produce împotriva gradientelor osmotice, de concentrație sau electrochimice și cu consum de energie biologică (ATP) (ex. = reabsorbția $Na^+$, a $HCO_3^-$, aminoacizilor și glucozei la nivelul TCP etc.).

Sînt cîteva importante sublinieri de făcut :

— reabsorbția pasivă a tuturor substanțelor (apă, uree) depinde predominant de gradientul osmotic stabilit de reabsorbția activă a $Na^+$ ;

— mecanismul general, după care se produce reabsorbția activă, este înfățișat în fig. 1.12.

Înfățișăm în continuare particularitățile mecanismelor de reabsorbție activă la nivelul diferitelor segmente ale nefronului !

(*a*) **La nivelul TCP :**

— se produce reabsorbția activă a sodiului în proporție de 75—80% din cantitățile filtrate (consumul de energie necesitat de acest proces reprezintă cca 80—90% din consumul de oxigen la nivel renal !). Ea antrenează reabsorbția pasivă a clorului, secundară gradientului electrochimic creat, și reabsorbția pasivă a apei, în funcție de gradientul osmotic produs. Este

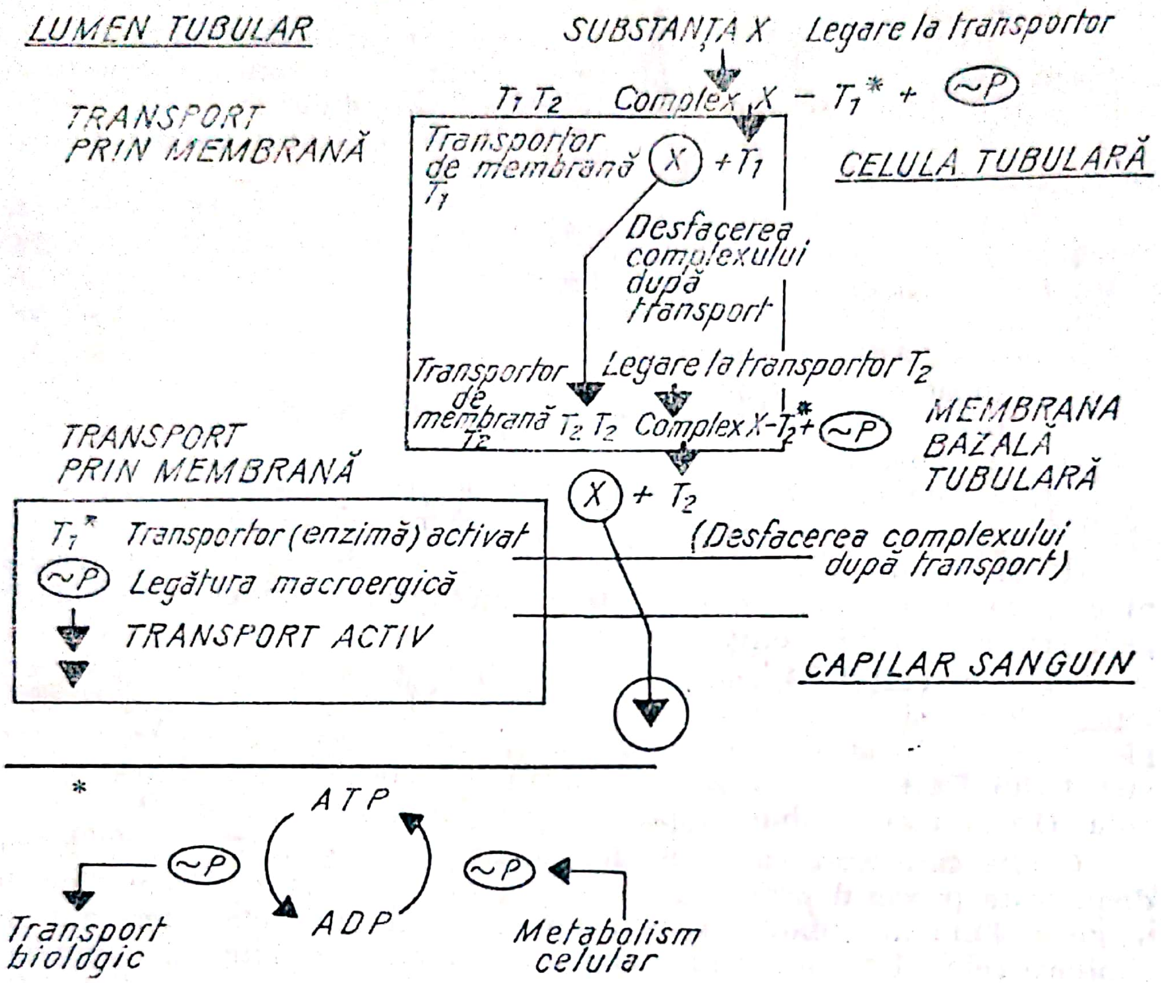

LUMEN TUBULAR
SUBSTANȚA X
Legare la transportor
$T_1$ $T_2$
Complex X — $T_1^*$ + ~P
TRANSPORT PRIN MEMBRANĂ
Transportor de membrană $T_1$
X + $T_1$
CELULA TUBULARĂ
Desfacerea complexului după transport
Transportor de membrană $T_2$
Legare la transportor $T_2$
$T_2$ $T_2$
Complex X-$T_2^*$ + ~P
MEMBRANA BAZALĂ TUBULARĂ
TRANSPORT PRIN MEMBRANĂ
X + $T_2$
$T_1^*$ Transportor (enzimă) activat
~P Legătura macroergică
TRANSPORT ACTIV
(Desfacerea complexului după transport)
CAPILAR SANGUIN
*
ATP
ADP
~P
Transport biologic
Metabolism celular

*Fig. 1.12.* **Schema proceselor de reabsorbție activă la nivel tubular :**

***Observații***

— **Procesul este reversibil, aceleași mecanisme (dar cu alt transportor), sînt incriminate în procesele de secreție activă tubulară.**

— **Transportorul este o proteină-enzimă ; legarea în complexul substanță-transportor duce la activarea sa (vezi $x - T_1^x$, $x - T_2^x$).**

— **Obținerea energiei necesare transportorului se face prin metabolizarea substanțelor la nivel celular (legătură macroergică ~Ⓟ).**

***Caracteristicile proceselor de reabsorbție activă ;***

1. **Se fac împotriva gradientelor de concentrație, osmotic, electrochimic.**
2. **Se produc cu consum de energie biologică.**
3. **Au o anumită capacitate maximă (Tm), reprezentată de saturarea moleculelor transportorului.**
4. **Există competiție între mai multe substanțe care se adresează aceluiași mecanism de transport.**
5. **Sînt blocate de substanțele care se leagă stabil de transportor sau care blochează enzimele necesare eliberării de energie biologică.**

sub controlul factorului 3 (natriuretic). De notat că la nivelul TCP sînt posibile mișcări ale $Na^+$ în ambele sensuri ; în paralel, prin joncțiunile intercelulare, $Na^+$ din lichidul interstițial tubular pătrunde în lichidul tubular prin retrodifuziune pasivă. Aceasta explică de ce rinichiul nu este capabil să scadă concentrația $Na^+$ din TCP cu peste 75—80% din cantitățile de filtrare și, de asemenea, de ce în caz de osmolaritate mare a lichidului din TCP (diabet zaharat, Manitol) se realizează o pierdere obligatorie de $Na^+$ ;

— se realizează reabsorbția activă, aproape în întregime, a glucozei, fructozei, galactozei, xilozei, sulfaților, fosfaților, lactatului, maleatului, acetoacetatului, vitaminei C, ↓ β-hidroxibutiratului etc. ;

— în TCP se reabsorb bicarbonații filtrați în urină, Tm fiind realizat pentru $NaHCO_3$ seric de 24—26 mEq/l plasmă ;

— în ceea ce privește aminoacizii există cel puțin 5 mecanisme de transport activ, de mare eficacitate, care face ca aminoaciduria fiziologică să fie minimă. Grupele interesate sînt :

a) aminoacizii neutri ;
b) cistina, lizina, arginina, ornitina ;
c) iminoacizii și glicina ;
d) acizii dicarboxilici ;
e) β-aminoacizii.

Interesarea mai mare sau mai mică a acestor mecanisme de transport explică aminoaciduriile patologice de cauză renală (Scriver) ;

(*b*) **la nivelul ansei Henle,** reabsorbția sodiului se produce doar la nivelul porțiunii ascendente, printr-un mecanism incomplet elucidat (se pare prin reabsorbția activă a clorului) ;

(*c*) **la nivelul TCD,** continuă reabsorbția sodiului cuplată cu secreția ionilor de $H^+$ și $K^+$ printr-un proces de schimb ionic, cu consum de energie biologică. La acest nivel, reabsorbția sodiului este sub controlul aldosteronului. Deși se adresează unei fracțiuni reduse din $Na^+$ filtrat glomerular (10%), ea contribuie important la reglarea balanței sodice.

3

O altă caracteristică a funcției tubulare este *secreția tubulară,* care denumește procesul prin care se realizează transportul substanțelor din sînge în lumenul tubular. Există dovezi că mecanismele interesate sînt similare celor din reabsorbția tubulară : *mecanisme active* și *mecanisme pasive.*

*Secreția activă* a fost demonstrată pentru mai multe categorii de substanțe :

1 — un prim mecanism, localizat în TCP, se adresează unui grup heterogen de compuși, din care majoritatea sînt acizi organici, carboxilici sau sulfonici (PAH, penicilină, esteri glucuronidici și sulfați, sulfamide acetilate, hipurat, creatinină, clorotiazidă, substanțe de contrast ca Diodrast) ;

2 — un alt mecanism servește pentru secreția bazelor organice tari, intervenind în procesele de depurare (guanidină, tiamină, colină, histamină, tetraetilamoniu, hexametoniu, piperidină) ; și el este localizat în TCP ;

3 — $K^+$ și $H^+$ sînt secretați prin intermediul unui mecanism de transport localizat în TCD. Acești ioni dovedesc competiție reciprocă. Secreția $K^+$ necesită acumulare în celulele tubulare. Dacă concentrațiile intracelulare ale $K^+$ sînt crescute și ale $H^+$ sînt scăzute, $K^+$ ocupă în exclusivitate mecanismul de transport. Sînt secretate cantități mari de $H^+$ dacă concentrația sa intracelulară este crescută și dacă, prin prezența de săruri

tampon cu pK favorabil, concentraţia sa în lichidul tubular este menţinută la concentraţii joase. Există posibilitatea şi a unui schimb ionic $Na \rightleftharpoons K^+, H^+$, cu reabsorbţia $Na^+$ şi secreţia $K^+$, $H^+$, mecanism controlat de aldosteron.

*Secreţia pasivă* este dovedită pentru excreţia renală a unui număr de baze slabe (chinina, procaina, cloroquin, amoniu). Procesul prin care se produce secreţia lor a fost denumit *diffusion trapping* (15) („difuziune prin fixare în lichidul tubular") şi constă în formarea de compuşi nereabsorbabili cu ajutorul unor ioni sau substanţe prezente în lichidul tubular (exemplu, pentru amoniac fixarea cu ajutorul $H^+$ sub forma ionului de amoniu — $NH_4^+$). Un mecanism similar este prezumat pentru excreţia unor acizi slabi (acid salicilic, fenobarbital) ; creşterea considerabilă a *clearance*-ului salicilaţilor care apare în caz de alcalinizare a urinii se explică pe această bază.

## 1.2.3. RINICHIUL CA ORGAN DE CONTROL

Cele trei aspecte funcţionale de bază considerate ca şi alte caracteristici funcţionale ce vor fi prezentate mai jos se integrează armonios în exercitarea de către rinichi a rolului său de bază, acela de organ de control a numeroase constante ale mediului intern.

### 1.2.3.1. RINICHIUL CA ORGAN DE CONTROL AL CONCENTRAŢIEI ELECTROLIŢILOR PLASMATICI

Principalii electroliţi plasmatici care se află sub controlul funcţiei renale sînt $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$*. Ţinînd cont şi de aspectele expuse deja la fiziologia tubulară, vom avea de considerat următoarele :

*a)* **Reglarea excreţiei renale de $Na^+$** este dependentă de :

- răspunsul tubular la scăderea filtrării glomerulare. În cazul deficitelor sodice, hipovolemia produsă antrenează scăderea filtratului glomerular. În aceste condiţii, reabsorbţia $Na^+$ în TCP (deşi cantitativ aceeaşi !) este proporţional mai mare, iar rezultatul final va fi economisirea sodiului filtrat glomerular ;
- forţele Starling acţionînd la nivelul spaţiului peritubular : contracţia volumului extracelular şi a volumului plasmatic (de exemplu în SDA) determină o creştere a presiunii coloid-osmotice (prin creşterea proteinemiei) în capilarele peritubulare la nivelul TCP, ducînd la scăderea trecerii $H_2O$ şi $Na^+$ din spaţiul peritubular spre lumenul tubular. În acest mod, rezultatul final este o creştere a reabsorbţiei nete a $Na^+$ şi $H_2O$ în TCP ;
- presiunea hidrostatică crescută în capilarele peritubulare (de exemplu în stările de hiperhidratare) poate avea ca rezultat o scădere a reabsorbţiei nete de $Na^+$ şi $H_2O$ în TCP ;
- hipoproteinemia [şi deci scăderea presiunii coloidosmotice (PCO)] în capilarele peritubulare alterează eficacitatea mecanismului de trans-

---

* Rinichiul reglează şi concentraţia $PO_4^{---}$, $SO_4^{--}$, $HCO_3^-$ etc.

port, permițînd fuga $Na^+$ și $H_2O$ spre lumenul tubular, diminuînd astfel reabsorbția netă de $Na^+$ și apă la nivelul TCP* ;

- forțele osmotice în lumenul tubular : diureza osmotică (manitol, uree, glucoză hipertonă) duc la creșterea fugii $Na^+$ și apei din interstițiul peritubular al TCP și deci la natriureză (deși proporțional se elimină mai multă apă decît $Na^+$) ;
- scăderea volumului SEC prin intermediul factorului 3 (antinatriuretic) duc la creșterea reabsorbției $Na^+$ în TCP (invers, hiperinflația SEC duce la natriureză crescută). Locul de producere (se pare că în SNC), modalitățile de declanșare ale secreției și amănuntele structurale și funcționale ale acestui presupus hormon antinatriuretic nu se cunosc încă ;
- aldosteronul (stimulul de declanșare a secreției : condițiile volemice în sectorul arterial) și alți hormoni mineralocorticoizi duc la creșterea reabsorbției $Na^+$ în TCD. Deși proporțional efectul este mic (aproximativ 10%) din cantitățile de sodiu filtrate glomerular), mecanismul are valoare în determinarea retenției de $Na^+$ și $H_2O$ în unele situații patologice (exemplu : sindroamele nefrotice, cirozele hepatice, insuficiența cardiacă congestivă cronică etc.) ;
- distribuția fluxului sanguin în rinichi influențează mișcarea netă a $Na^+$, în sensul că perfuzia nefronilor corticali duce la excreție crescută de $Na^+$ și apă, în timp ce perfuzarea preferențială a nefronilor juxtamedulari (deshidratare, șoc hipovolemic) condiționează o reabsorbție procentual crescută a $Na^+$ și $H_2O$ din cantitățile filtrate glomerular.

*b*) **Reglarea excreției renale de $K^+$.** Manipularea $K^+$ la nivel renal se efectuează prin trei categorii de procese : filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară și secreția tubulară.

*La nivel glomerular* filtrarea $K^+$ se petrece liber, cantitățile din ultrafiltratul glomerular — în condițiile unei funcții normale — fiind proporționale cu concentrația sa în plasmă.

*La nivel TCP*, potasiul este reabsorbit, în funcție directă de reabsorbția netă de $Na^+$ și $H_2O$. Factorii care influențează reabsorbția $Na^+$ influențează în același sens reabsorbția $K^+$. La nivelul TCP 50—60% din $K^+$ filtrat este reabsorbit activ.

*În porțiunea ascendentă a ansei Henle* (AH) se continuă acest proces de reabsorbție activă.

*La nivelul TCD* ajunge mai puțin de 10% din potasiul filtrat. Manipularea $K^+$ la acest nivel — și posibil și în tubii colectori — determină cantitățile de $K^+$ excretate în ultimă instanță în urină. Mecanismele prin care se produce această funcție sînt :

— reabsorbția sau secreția pasivă a $K^+$, care se produce în funcție de capitalul potasic al organismului. Secreția și reabsorbția $K^+$ se produc foarte probabil prin gradientul electrochimic între membrana luminală și cea bazală a celulei tubulare din TCD ;

— mecanismele cuplate de reabsorbție (secreție) ale $K^+$ și $H^+$. În acidoza sistemică, se produce schimbul reciproc de $H^+$ și $K^+$ la nivelul membranei bazale a celulelor din TCD, ducînd la scăderea cantității de $K^+$ din celulă, scăderea secreției de $K^+$ în lumenul tubular și creșterea reciprocă a secreției $H^+$. Invers, în alcaloza sistemică, datorită schimbului reciproc H+/K+, cantitățile intracelulare disponibile de K+ pentru secreție cresc și eliminarea de K+ în urina finală crește; reciproc scade secreția H+ în lumenul tubular.

---

* Este una din condițiile producerii sindroamelor de pierdere de sare la prematuri (19).

Ⓑ

### 1.2.3.2. ROLUL RINICHIULUI ÎN MENȚINEREA ECHILIBRULUI HIDRIC ȘI OSMOTIC, MECANISMELE DE CONCENTRAȚIE ȘI DILUȚIE ALE URINII

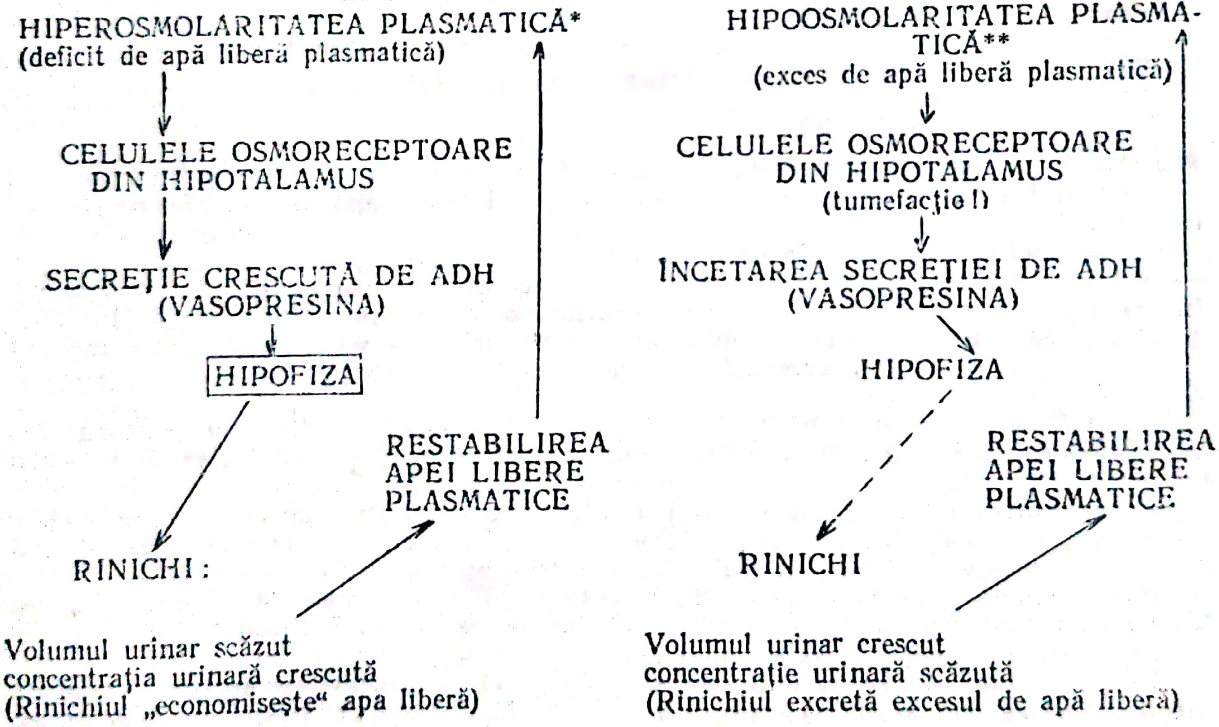
Una din funcțiile importante ale rinichiului o constituie menținerea constantă a osmolarității sectorului extracelular (și în primul rînd a osmolarității plasmatice) la cca 285—295 mOsm/l. Ea comportă reglarea volemică și osmoreglarea renală, care se realizează prin mecanismele de concentrare și diluție a urinii.

Reglarea volumului urinar și a concentrației urinare sînt sub controlul axului hipotalamus-neurohipofiză-rinichi.

În caz de hiperosmolaritate sau hipoosmolaritate renală se produc modificări coordonate ale volumului și concentrației urinare, care tind la restabilirea osmolarității mediului intern. Aceste modificări sînt înfățișate în *tabelul 1.1*.

*Tabelul 1.1*

**Modificările volumului și concentrației urinare în tulburările de osmolaritate ale SEC**


HIPEROSMOLARITATEA PLASMATICĂ*
(deficit de apă liberă plasmatică)
CELULELE OSMORECEPTOARE DIN HIPOTALAMUS
SECREȚIE CRESCUTĂ DE ADH (VASOPRESINA)
HIPOFIZA
RESTABILIREA APEI LIBERE PLASMATICE
RINICHI:
Volumul urinar scăzut
concentrația urinară crescută
(Rinichiul „economisește" apa liberă)
HIPOOSMOLARITATEA PLASMATICĂ**
(exces de apă liberă plasmatică)
CELULELE OSMORECEPTOARE DIN HIPOTALAMUS
(tumefacție!)
ÎNCETAREA SECREȚIEI DE ADH (VASOPRESINA)
HIPOFIZA
RESTABILIREA APEI LIBERE PLASMATICE
RINICHI
Volumul urinar crescut
concentrație urinară scăzută
(Rinichiul excretă excesul de apă liberă)

| OSMOLARITATE PLASMATICĂ ↑<br>OSMOLARITATE URINARĂ ↑ | OSMOLARITATE PLASMATICĂ ↓<br>OSMOLARITATE URINARĂ ↓ |
|---|---|

---

* În stările hiperosmolare, rinichiul are posibilitatea să intervină și asupra excreției de Na+, dar acest mecanism este secundar ca importanță. Pentru simplificare ne-am referit numai la „economisirea" de apă liberă

** În stările hipoosmolare, rinichiul manipulează și Na+ (retenție crescută de Na+) dacă există concomitent și un deficit sodic. Pentru simplificare ne-am referit numai la excreția excesului de apă liberă.

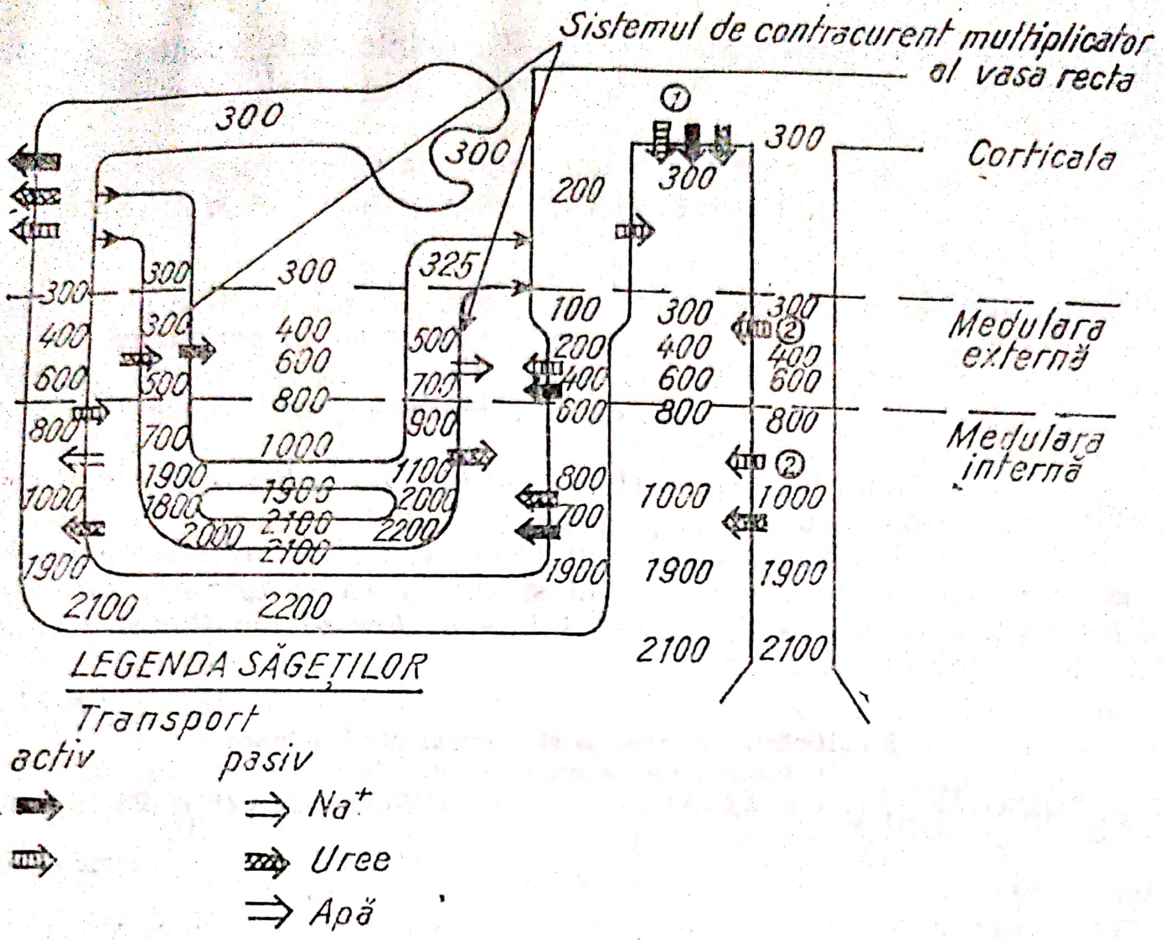

Sistemul de contracurent multiplicator
al vasa recta
Corticala
Medulara externă
Medulara internă
①
②
300
200
325
100
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1700
1800
1900
2000
2100
2200
LEGENDA SĂGEȚILOR
Transport
activ
pasiv
Na+
Uree
Apă

*Fig. 1.3.* Mecanismele intrarenale de concentrare și diluție a urinii și funcționarea sistemului de contracurent multiplicator (modificat după W. W. McCrory):

***Observații***

— Cifrele reprezintă valorile osmolarității.

— Nefronul reprezentat face parte dintre nefronii cu ansă lungă și funcționează în condiții de antidiureză, cînd reabsorbția pasivă a apei este posibilă în TCD și T. col, ceea ce face posibilă eliminarea unei urini de volum redus și osmolaritate crescută (se economisește apa liberă).

***Discuții***

— În TCP se reabsoarbe activ 60—80% din Na+; 60—80% din apa și clorul filtrat urmează pasiv (ca și ureea!) sodiul reabsorbit, lichidul tubular este izoton față de plasmă.

— În porțiunea descendentă a ansei Henle, care este liber permeabilă la apă și electroliți, Na+ este secretat pasiv, ureea este secretată pasiv, apa este reabsorbită pasiv. În final lichidul tubular este hiperton față de plasmă.

— Porțiunea ascendentă a ansei Henle este relativ impermeabilă la apă; Na+ și Cl— sînt transportați activ în interstițiu, iar ureea pasiv, lichidul tubular care o părăsește este hipoton față de plasmă.

— În TCD continuă reabsorbția activă a Na+ și cea pasivă a ureei. În condiții de antidiureză sub acțiunea vasopresinei, care face TCD permeabil la apă, se reabsorb pasiv, grație gradientului osmotic între lichidul din TCD și interstițiu, cca 15% din cantitățile de apă filtrată.

— În tubul colector se reabsoarbe activ sodiu (neimportant cantitativ) și sub acțiunea ADH — în condiții de antidiureză — continuă reabsorbția pasivă a apei, prin gradientul osmolarității crescute din interstițiul înconjurător. În final, urina eliminată este hiperosmolară în raport cu plasma.

— Sistemul de contracurent multiplicator reprezentat de vasa recta face ca acest mecanism de concentrare al urinii să acționeze mai eficient, tinzînd de a schimba Na+, ureea și alte substanțe solide difuzibile în medulară, ajungînd la menținerea unor gradiente osmotice importante, pe măsură ce pătrundem în profunzimea interstițiului medular.

Mecanismele intrarenale prin care se ajunge la modificarea volumului urinar și a concentrației urinii sînt reprezentate de :

① — transportul selectiv al solviților din lumenul tubular ;

② — difuziunea pasivă a apei de-a lungul gradientului osmotic ;

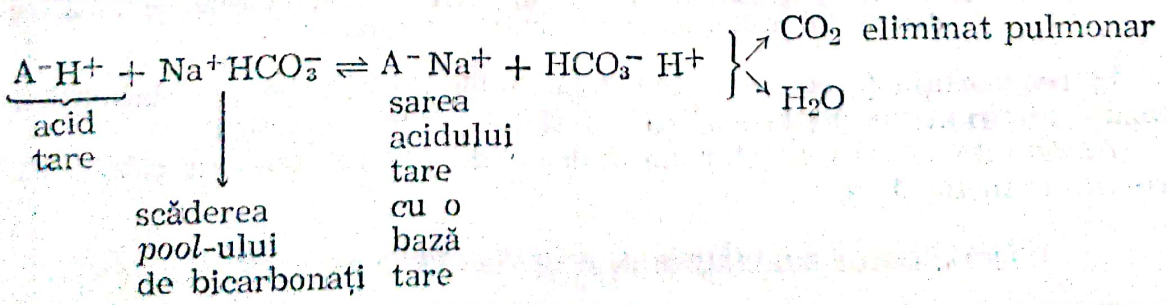
③ — mecanismul de *contracurent multiplicator* (Wirtz, Hargitay, Kuhn, Gottschalk și Mylle).

Acesta depinde de dispoziția anatomică („în agrafă") a ansei Henle și vaselor *recta*. Permite menținerea gradientului osmotic între lichidul tubular din porțiunea distală a nefronului și interstițial renal, recircularea solviților în medulară, servește la capturarea ureei care difuzează din tubul colector în interstițiu. Elaborarea unei urine hiper- sau hipotone în raport cu plasma depinde în ultimă instanță de modificarea osmolarității lichidului tubular în porțiunea distală a nefronului, proces dependent de gradientul osmotic creat între lichidul tubular și lichidul interstițial din medulara renală cu care vine în contact (normal 200 mOsm). Un rol important îl joacă și secreția ADH, care facilitează difuziunea pasivă a apei din TCD și tubii colectori înspre interstițiul medular hiperton. Amănunte ale mecanismelor de concentrație și diluție, ca și asupra funcționării sistemului de contracurent multiplicator sînt înfățișate în fig. 1.13.

### 1.2.3.3. RINICHIUL CA ORGAN DE CONTROL AL ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC (EAB)

Rinichiul joacă un rol deosebit de complex în reglarea echilibrului acidobazic. În condiții normale, în ciuda unei permanente produceri de $H^+$, ca urmare a metabolismului substanțelor nutritive, în organism se mențin constante concentrația $H^+$ ionilor* (35—40 mEq/l) și concentrația bicarbonaților plasmatici (24—26 mEq/l plasmă).

Importanță în reglarea EAB o are îndeosebi neutralizarea acizilor rezultați din metabolizarea proteinelor de aport dietetic (acidul fosforic și sulfuric, cantitativ reprezintă 1—2 mEq $H^+$/l LEC). Pentru a minimaliza acțiunea posibilă a acestora asupra pH-ului, este necesară tamponarea lor de sistemele din sînge, din rîndul cărora valoarea principală o au bicarbonații. Reacția produsă poate fi prezentată astfel în liniile sale esențiale :



$$\underbrace{A^-H^+}_{\substack{\text{acid}\\ \text{tare}}} + \underset{\substack{\downarrow\\ \text{scăderea}\\ \textit{pool}\text{-ului}\\ \text{de bicarbonați}}}{Na^+HCO_3^-} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{sarea}\\ \text{acidului}\\ \text{tare}\\ \text{cu o}\\ \text{bază}\\ \text{tare}}}{A^-Na^+} + \left.HCO_3^-\ H^+\right\} \begin{array}{l} \nearrow CO_2 \text{ eliminat pulmonar}\\ \searrow H_2O \end{array}$$

---

* O expresie a concentrației $H^+$ ionilor plasmatici o reprezintă pH-ul (N : 7,35—7,45).

Ca urmare, rolul rinichiului în reglarea EAB este reprezentat de: a) excreția $H^+$ ionilor, ca aciditate titrabilă („liberă") și formarea amoniului ($NH_4^+$); 25—40% din hidrogen — ionii de origine metabolică sînt excretați ca aciditate titrabilă, restul sub formă de amoniu;

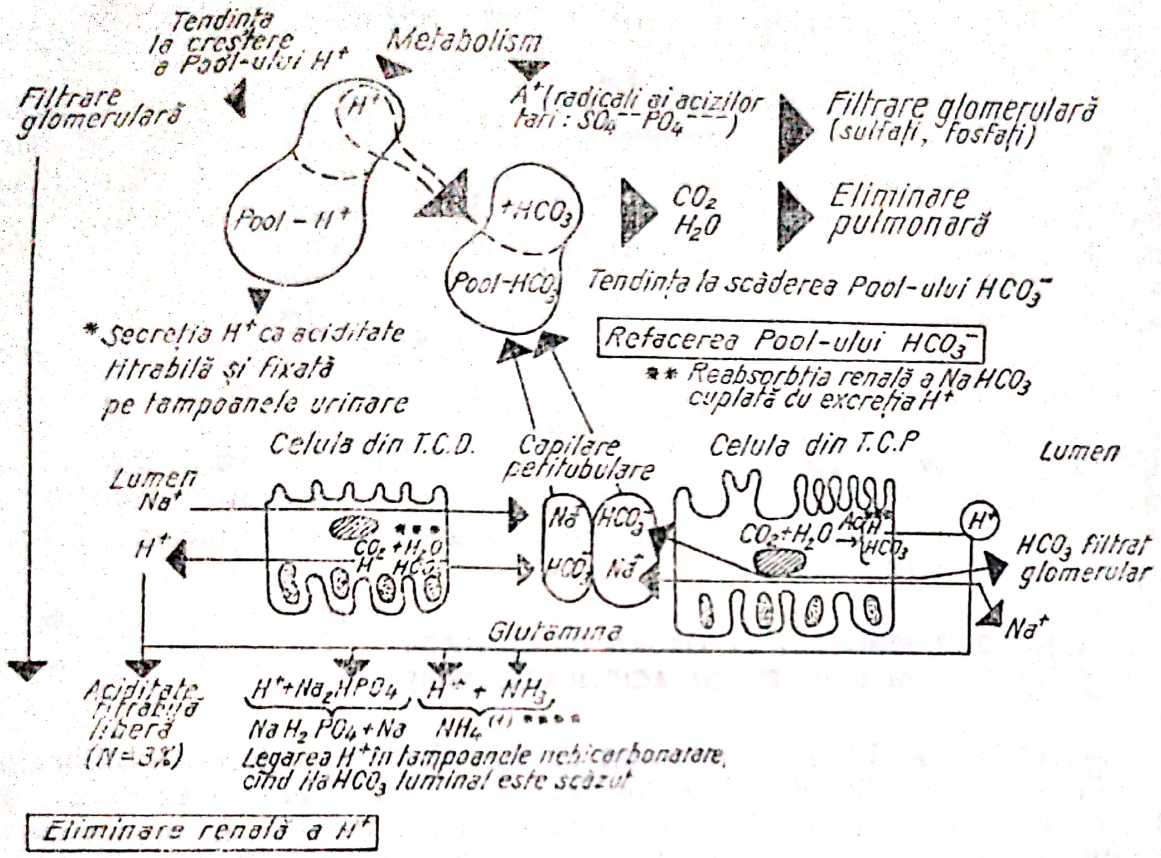

Tendința la creștere a Pool-ului $H^+$
Metabolism
Filtrare glomerulară
$H^+$
$A^+$ (radicali ai acizilor tari : $SO_4^{--}$ $PO_4^{---}$)
Filtrare glomerulară (sulfați, fosfați)
Pool – $H^+$
$+HCO_3$
$CO_2$ $H_2O$
Eliminare pulmonară
Pool-$HCO_3$
Tendința la scăderea Pool-ului $HCO_3^-$
* Secreția $H^+$ ca aciditate titrabilă și fixată pe tampoanele urinare
Refacerea Pool-ului $HCO_3^-$
** Reabsorbția renală a $NaHCO_3$ cuplată cu excreția $H^+$
Celula din T.C.D.
Capilare peritubulare
Celula din T.C.P
Lumen
Lumen
$Na^+$
$H^+$
***
$CO_2+H_2O$
$H^+$ $HCO_3$
$Na^+$
$HCO_3^-$
$HCO_3$
$Na^+$
$CO_2+H_2O \xrightarrow{AC} H^+ HCO_3$
$H^+$
$HCO_3$ filtrat glomerular
$Na^+$
Glutamina
Aciditate titrabilă liberă (N=3%)
$\underbrace{H^+ + Na_2HPO_4}_{NaH_2PO_4 + Na}$
$\underbrace{H^+ + NH_3}_{NH_4^{(+)}}$ ****
Legarea $H^+$ în tampoanele nebicarbonatare, cînd $NaHCO_3$ luminal este scăzut
Eliminare renală a $H^+$

*Fig. 1.14.* Mecanisme renale de control al echilibrului acidobazic (după Rodriguez-Soriano și colab.).

* Secreția H+ ionilor ca aciditate titrabilă și fixată pe tampoanele urinare, se produce în tubul contort distal printr-un sistem de eficacitate mică (3% din totalul H+ secretat renal) și gradient lumen/celulă mare (1/1 000 !).

** Secreția H+ ionilor cuplați cu reabsorbția $NaHCO_3$ filtrat glomerular se produce în tubul contort proximal printr-un mecanism de eficacitate mare și gradient mic (97% din totalul H+ secretat renal).

*** A.C. = anhidrază carbonică.

**** Eliminarea H+ ionilor sub forma ionului de amoniu se produce printr-un mecanism numit „sechestrare de difuziune" (diffusion trapping) spre deosebire de $NH_3$ care difuzează rapid în ambele sensuri, $NH_4^+$ trece lent prin membrana tubulară și este eliminat în urină. Circa 90% din $NH_3$ format în celulele tubulare derivă din azotul amidic și aminic al glutaminei.

b) reabsorbția („regenerarea") depozitelor de bicarbonați plasmatici, scăzute în urma tamponării acizilor tari de origine dietetică.

Amănunte asupra acestor mecanisme de control renal a EAB sînt prezentate în fig. 1.14.

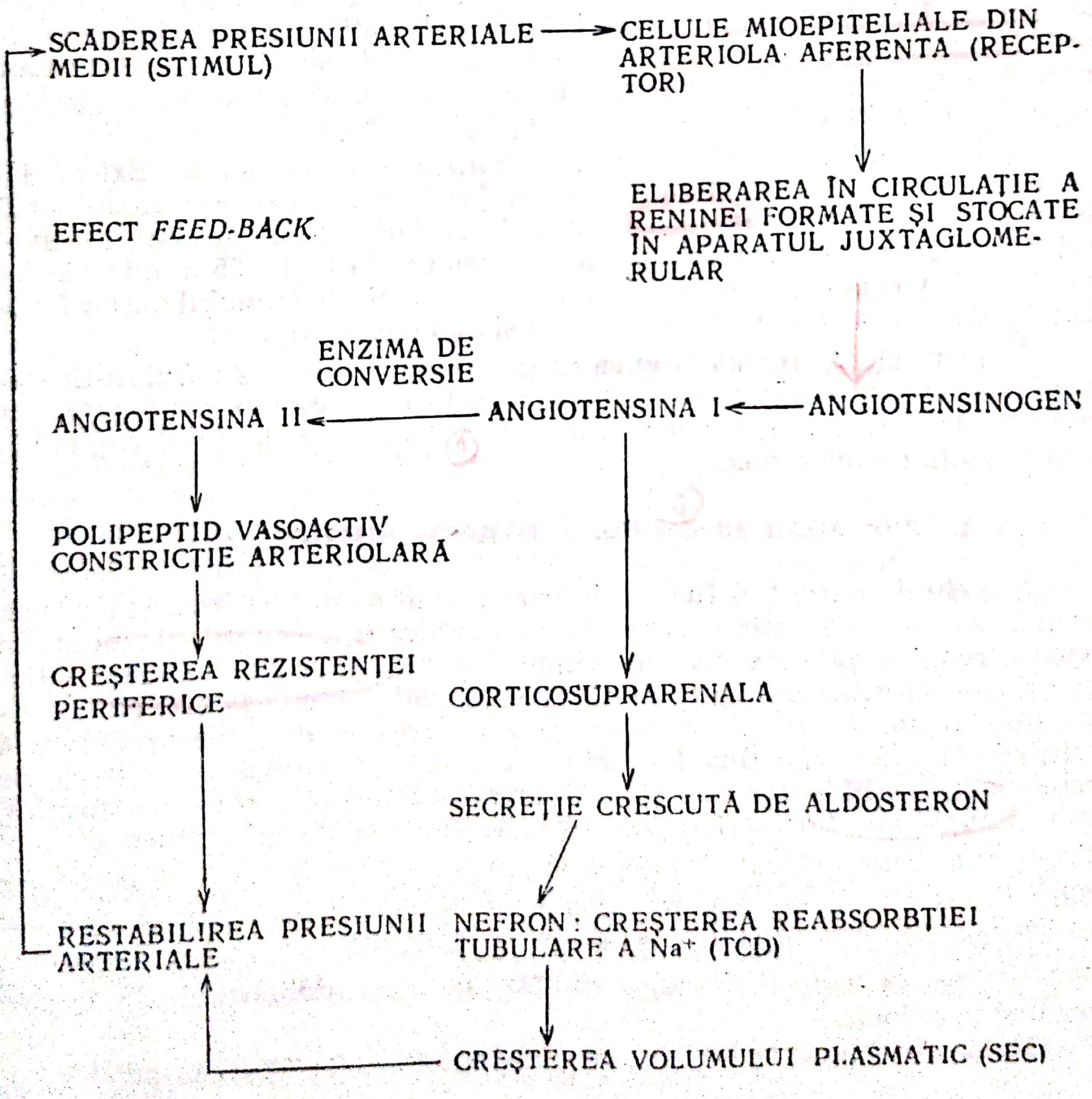
### 1.2.3.4. ROLUL RINICHIULUI ÎN REGLAREA PRESIUNII ARTERIALE

Este cunoscută frecvența hipertensiunii arteriale în patologia renală. Și în condiții normale însă, rinichiul acționează ca organ de control al presiunii arteriale. Stimulul major al intervenției sale în reglare îl constituie scăderea presiunii arteriale medii. În aceste condiții este eliberată în circulație renina formată și stocată în aparatul juxtaglomerular, ca urmare a stimulării celulelor mioepiteliale de la nivelul arteriolei aferente. Renina se comportă ca o enzimă care acționează asupra angiotensinogenului produs în ficat, transformîndu-l în angiotensina I, care sub acțiunea enzimei de conversie se transformă în angiotensina II. Aceasta este o substanță vasoactivă, ducînd la vasoconstricție arteriolară, acționînd în acest sens pe creșterea rezistenței periferice — unul din factorii de care depinde presiunea arterială. În același timp renina stimulează secreția aldosteronului la nivelul corticosuprarenalei, ceea ce are ca efect creșterea reabsorbției tubulare de $Na^+$ și creșterea SEC, alt factor care reglează presiunea arterială. În acest fel se închide cercul de reglare al presiunii arteriale înfățișat în tabelul 1.2.

① ②

*Tabelul 1.2*

**Intervenția rinichiului în cercul de reglare a presiunii arteriale**


SCĂDEREA PRESIUNII ARTERIALE MEDII (STIMUL)
CELULE MIOEPITELIALE DIN ARTERIOLA AFERENTA (RECEPTOR)
ELIBERAREA ÎN CIRCULAȚIE A RENINEI FORMATE ȘI STOCATE ÎN APARATUL JUXTAGLOMERULAR
EFECT FEED-BACK
ENZIMA DE CONVERSIE
ANGIOTENSINA II
ANGIOTENSINA I
ANGIOTENSINOGEN
POLIPEPTID VASOACTIV CONSTRICȚIE ARTERIOLARĂ
CREȘTEREA REZISTENȚEI PERIFERICE
CORTICOSUPRARENALA
SECREȚIE CRESCUTĂ DE ALDOSTERON
RESTABILIREA PRESIUNII ARTERIALE
NEFRON: CREȘTEREA REABSORBȚIEI TUBULARE A Na+ (TCD)
CREȘTEREA VOLUMULUI PLASMATIC (SEC)

E

### 1.2.3.5. ROLUL RINICHIULUI IN REGLAREA METABOLISMULUI $Ca^{++}$ ŞI P

Există tot mai multe evidenţe despre funcţia rinichiului ca organ major în reglarea homeostaziei calciului şi fosforului (6).

Mecanismele prin care se exercită acest rol sînt următoarele :

a) filtrarea glomerulară : în urina primitivă calciul şi fosfaţii se găsesc în aceiaşi concentraţie ca şi în plasmă. În caz de insuficienţă glomerulară, nivelul fosfaţilor în sînge creşte ;

b) reabsorbţia tubulară joacă rolul capital în reglarea excreţiei renale a calciului şi fosforului. În cazul pierderii excesive în urină se produce rahitism şi hipofosfatemie (una din formele de rahitism renal are drept caracteristică : transmisie ereditară X-linkată, rahitism hipofosfatemic, rezistenţa la vitamina D).

Reabsorbţia tubulară a Ca şi P este reglată sub acţiunea parathormonului (PTH). Secreţia sa crescută duce la reabsorbţia tubulară crescută a $Ca^{++}$, scăderea reabsorbţiei fosfaţilor, ca şi alte acţiuni exercitate la nivelul TCP (reducerea reabsorbţiei bicarbonaţilor şi aminoacizilor ; în caz de hiperparatiroidism se observă aminoacidurie şi acidoză tubulară renală prin prag renal scăzut pentru bicarbonaţi). Stimulul primar pentru secreţia crescută a PTH îl constituie hipocalcemia (6) ;

c) intervenţia rinichiului în metabolizarea vitaminei D. Există dovezi că rinichiul constituie un organ major în transformarea vitaminei D în produşi cu acţiune biologică marcată. 25 OH-colecalciferolul, la nivelul TCP, suferă 1-hidroxilarea şi transformarea sa în 1—25 dihidroxicolecalciferol. Acesta este un produs activ, care constituie stimulul major fiziologic pentru absorbţia $Ca^{++}$ în intestin şi depunerea sa în os.

În insuficienţa renală cronică ca şi în unele forme de tubulopatii sînt cunoscute vitamino-D-dependenţa şi modificările osoase cunoscute sub numele de osteopatie uremică sau osteodistrofie renală (vezi capitolul : Insuficienţa renală cronică).

F

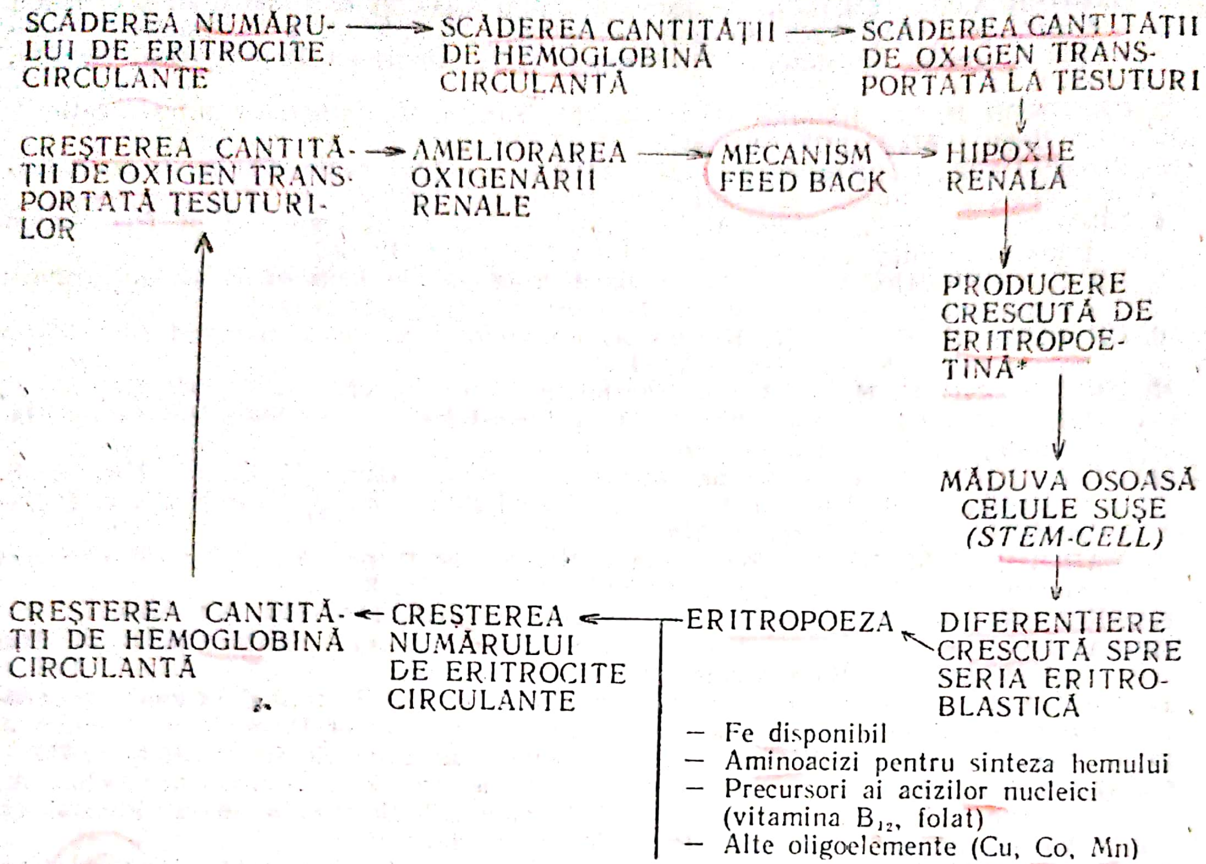
### 1.2.3.6. ROLUL RINICHIULUI IN REGLAREA HEMATOPOEZEI

Rinichiul exercită o funcţie importantă în controlul fiziologic al eritropoiezei. Sub excitaţia reprezentată de scăderea tensiunii oxigenului, în ţesutul renal se produce eritropoietina. Acesta este un hormon care acţionează asupra hematostatului de la nivelul măduvei osoase eritroide, constituind factorul său de reglare la un nivel superior de producere a eritrocitelor. Eritropoetina fixează la un număr crescut cantitatea de celule-suşe, nediferenţiat, care se diferenţiază înspre seria eritroblastică. Rezultatul final al acestei acţiuni este creşterea cantităţii de hemoglobină circulantă, transportorul de oxigen şi ameliorarea oxigenării tisulare care constituie factorul de reglare inversă al producerii de eritropoetină. În insuficienţa renală cronică este cunoscută frecvenţa anemiei normocrome, normocitare prin insuficienţa medulară datorită deficienţei de eritropoetină în principal.

Rolul rinichiului în reglarea hematopoezei este înfăţişat în tabelul 1.3.

*Tabelul 1.3.*

**Rolul rinichiului în reglarea hematopoezei**
(modificat după W. Fried, 10)


SCĂDEREA NUMĂRULUI DE ERITROCITE CIRCULANTE
SCĂDEREA CANTITĂȚII DE HEMOGLOBINĂ CIRCULANTĂ
SCĂDEREA CANTITĂȚII DE OXIGEN TRANSPORTATĂ LA ȚESUTURI
HIPOXIE RENALĂ
MECANISM FEED BACK
AMELIORAREA OXIGENĂRII RENALE
CREȘTEREA CANTITĂȚII DE OXIGEN TRANSPORTATĂ ȚESUTURILOR
PRODUCERE CRESCUTĂ DE ERITROPOETINĂ*
MĂDUVA OSOASĂ CELULE SUȘE (STEM-CELL)
DIFERENȚIERE CRESCUTĂ SPRE SERIA ERITROBLASTICĂ
ERITROPOEZA
CREȘTEREA NUMĂRULUI DE ERITROCITE CIRCULANTE
CREȘTEREA CANTITĂȚII DE HEMOGLOBINĂ CIRCULANTĂ
— Fe disponibil
— Aminoacizi pentru sinteza hemului
— Precursori ai acizilor nucleici (vitamina B12, folat)
— Alte oligoelemente (Cu, Co, Mn)

### 1.2.3.7. ALTE MECANISME FIZIOLOGICE ÎN CARE ACȚIONEAZĂ RINICHIUL

a) **Prostaglandinele** (16). Există dovezi în sensul că rinichiul are un rol în cel puțin două privințe :

— sinteza prostaglandinelor $PGE_2$. Acestea ar putea juca un rol în reglarea distribuției intrarenale a fluxului sanguin, crescînd eliminarea de $Na^+$ și intervenind în exercitarea funcției antihipertensive a rinichiului normal (incomplet cunoscută) ;

— metabolizarea prostaglandinelor produse la alte nivele în organism, rinichiul protejînd probabil de efectele vasodilatatorii marcate și diuretice ale prostaglandinelor secretate în alte organe.

b) **Gastrina.** Rinichiul joacă un rol însemnat în catabolismul gastrinei. La bolnavul binefrectomizat sau în caz de interesare marcată a funcției renale, nivelele sanguine crescute de gastrină pot produce hiperaciditate gastrică și ulcer peptic.

c) **Somatomedina** : rinichiul este probabil locul de producere al somatomedinei, substanță de reglare a creșterii care se produce după stimularea prin hormon de creștere hipofizar. În insuficiența renală cronică se întîlnește constant tulburarea creșterii somatice („nanismul renal").

---

* Eritropoietina este factorul fiziologic care reglează nivelul normal al hematostatului (diferențierea de celule sușe spre seria eritroblastică).

# BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BERGER A. C., HERD J.A. — "Renal vascular anatomy and distribution of blood flow". În : Orloff A., Berliner W. (eds.) : "Handbook of Physiology", Section 8, Renal Physiology, Washington D.C., American Physiological Society, 1973.
2. BRENNER B. M., HUMES H. D. — "Mechanics of glomerular ultrafiltration", *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 148.
3. BRODEHL J., FRANKEN A., GELLISEN K. — "Maximum tubular reabsorption of glucose in infants and children", *Pediatrics*, 1949, 3, 418.
4. BRODEHL J., GELLISSEN K. — "Endogenous renal transport of free amino acids in infancy and childhood", *Pediatrics*, 1968, 42, 395.
5. DE ROUFFIGNAC C. — "Physiological role of the loop of Henle in urinary concentration", *Kidney Int.*, 1972, 2, 297.
6. DE LUCA H. F. — "The Kidney as an endocrine organ involved in calcium homeostasis", *Kidney Int.*, 1973, 4, 80.
7. DRUMMOND K. N. — "Renal Physiology". În : Vaughan V.C., Mc Kay R. J., Behrman R. E. "Nelson Textbook of Pediatrics", W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1979.
8. DRUMMOND K. N. — "Renal anatomy". În : Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Behrman R. E. "Nelson Textbook of Pediatrics, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1979.
9. FARQUHAR M. G. — "The primary glomerular filtration barrier — basement membrane or epithelial slits ?" *Kidney Int.*, 1975, 8, 197.
10. FRIED W. — "Erythropoietin", *Arch. Intern. Med.*, 1973, 131, 929.
11. JAMES J. A. — "Renal disease in childhood", second edition, p. 1—28, The C.V. Mosby Co., Saint Louis, 1972.
12. LATTA H. — "Ultrastructure of the glomerulus and juxtaglomerular apparatus". În : Orloff A., Berliner W. (eds.) : "Handbook of Physiology", Section 8, Renal Physiology, Washington D.C., American Physiological Society, 1973.
13. MAUNSBACH A. B. — "Ultrastructure of the proximal tubule". În : Orloff A., Berliner W. (eds.) : "Handbook of Psysiology", Section 8, Renal Physiology, Washington D.C., American Physiological Society, 1973.
14. MC CRORY W. W. — "Devélopmental Nephrology", Cambridge, Harvard University Press, 1972.
15. MC CRORY W. W. — "The excretory system. Anatomic and physiologic consideration". În : Cooke R. E., Sidney Levin (eds.) : "The biologic basis of pediatric practice", vol. II, Mc Graw Hill Book Co., New York, Sidney, Toronto, London, 1969.
16. MC GIFF J. C., CROWSHAW K., ITSKOVITZ H. D. — "Prostaglandins and renal function", *Fred. Proc.*, 1974, 33, 39.
17. MOORE E. S., GLAVEZ M. B. — "Delayed micturition in the newborn period", *J. Pediatr.*, 1972, 80, 867.
18. PITTS R. F. — "Physiology of the kidney and body fluids", 2-nd Ed., p. 48, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1968.
19. PRIŞCU R., MAIORESCU M., POP M., ANCA I., ARION C., GEORGESCU A., IORDĂCHESCU F., STULEANU A., ROCIU O. — „Sindromul de pierdere de sare la prematuri", p. 162—176, Studii, cercetări, îndrumări, Ed. medicală, București, 1974.
20. RAHILL J. W. — "Renal Physiology". În : Rubin M. I. Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric Nephrology", Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
21. RISDON A. R. — "Gross Anatomy of the kidney". În : Rubin M. I., Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric Nephrology", Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
22. SPITZER A., BRANDIS M. — "Functional and morphologic maturation of the superficial nephrons", *J. Clin. Invest.*, 1974, 53, 279.
23. SPITZER A., BERNSTEIN J., EDELMAN C. M. Jr. — "Diseases of kidney and urinary tract". În : Behrman R. E. (eds.) : "Neonatology : Diseases of the Fetus and Infant", The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1973.
24. TEODORESCU-EXARCU I., URSEA N., MANOLESCU EM., BADIU GH. — Fiziologia și fiziopatologia excreției, p. 25—255, Ed. medicală, București, 1980.

# 1.3. METODE DE EXPLORARE PARACLINICĂ

## 1.3.1. EXAMENUL BIOCHIMIC ȘI CITOLOGIC AL URINII

Constituie și în prezent testul cel mai simplu și mai informativ în afecțiunile renale și ale căilor urinare, cu condiția să fie acordată toată atenția detaliilor de recoltare și examinare corectă.

### 1.3.1.1. COLECTAREA URINII PENTRU EXAMENUL BIOCHIMIC ȘI CITOLOGIC

Pentru examenul biochimic și citologic „de rutină“ al urinii („sumarul de urină“) cea mai adecvată este urina proaspăt emisă dimineața. Elementele figurate și cilindrii prezenți în urina patologică se păstrează intacte cînd urina este concentrată și are un pH acid. La sugar, la care urina nu are un pH pronunțat acid în mod obișnuit și nici nu este prea pronunțat concentrată, este indicată examinarea cît mai rapidă după emisie.

Colectarea urinii nu întîmpină dificultăți la copilul mare; la sugar sînt necesare colectoare speciale de plastic, adezive la perineu. Aplicarea lor se face după o bună toaletă a regiunii perineale (cu apă, săpun, compresă sterilă). Se va acorda grijă deosebită îndepărtării urmelor de talc, de pudre calmante, ca și adeziunii corecte în zona de contact cu regiunea perineală, în scopul evitării contaminării probei cu materii fecale. În lipsa colectoarelor speciale, se pot folosi sticluțe de penicilină de la care se îndepărtează dopul și care se spală bine cu apă distilată, fixate la perineu prin benzi de leucoplast.

În cazul recoltărilor de urină pentru examene biochimice mai deosebite (glicozurie, fosfaturie, ionogramă urinară, eliminări în urină de hormoni) este indicată colectarea pe 24 de ore.

La copilul mare, recoltarea de asemenea nu constituie o problemă deosebită în aceste condiții. Timpul de colectare începe după ce bolnavul și-a golit vezica (și această urină se aruncă!) și se termină cu ultima micțiune spontană în acest interval de timp. La sugar și copilul mic, fără control sfincterian, recoltarea este mai dificilă. Ea necesită: o bună contenție în pat, cu fișii mari de tifon fixate sub saltea; plasarea unui colector de plastic adeziv; existența unui sistem de drenaj (sau aspirație prin partea superioară a colectorului) într-un vas colector; observarea repetată, la intervale de circa 30 de minute, a integrității sistemului de colectare.

În toate situațiile trebuie notate adecvat: ora și volumul fiecărei micțiuni; volumul total de urină colectat în interval de 24 de ore.

Specimenele de urină este bine să fie păstrate în frigider pînă ce sînt trimise la laborator*; dacă nu interferă cu tehnica de dozare — și acest lucru trebuie aflat la laborator în fiecare caz — creșterea bacteriilor poate fi împiedicată prin adaosul în vasul de colectare a cîtorva cristale de timol, azidă sodică sau acid boric.

---

* Creșterea bacteriilor ureolitice — *Proteus* — poate falsifica determinarea de pH, de exemplu, prin producerea unei reacții alcaline, ca și dozarea ureei în urina de 24 de ore!

### 1.3.1.2. RECOLTAREA URINII PRIN CATETERISM VEZICAL

Date fiind riscurile de infecție urinară secundară și dezvoltarea unor tehnici neinvazive de recoltare a urinii adecvate (vezi mai sus), recoltarea urinii prin cateterism vezical are indicații de excepție în nefrologia pediatrică :

*a)* la copilul în vîrstă de peste 2 ani, în stare gravă, febril, deshidratat, oliguric, cînd un diagnostic citologic și bacteriologic de urgență al urinii se impune ;

*b)* cînd există posibilități de suprainfecție locală a urinii sau de contaminare cu hematii și leucocite și, deci, de falsificare a examenului citologic și bacteriologic (balanită, infecție vulvară, eritem anogenital).

Recoltarea pe această cale impune respectarea următorilor timpi :

a) Curățirea adecvată a zonei anogenitale la fetițe și la băieți, a regiunii periuretrale după decalotare. Se face cu apă și săpun și compresă sterilă, îndepărtînd secrețiile, îndeosebi din zonele în care staza lor este posibilă, urmată de un lavaj abundent cu apă călduță, sterilă. Zona se usucă prin tamponare cu o compresă sterilă.

b) Folosirea unei tehnici sterile de cateterizare.

c) Cateterizarea vezicii urinare cu o sondă adecvată (Charière 8—10)*.

Urina astfel recoltată poate fi utilizată pentru examen citobacteriologic complet (inclusiv urocultura).

### 1.3.1.3. RECOLTAREA URINII PRIN PUNCȚIE SUPRAPUBIANĂ

Este o metodă de excepție, folosită în recoltarea urinii la nou-născut, pentru studii citobacteriologice și, după unele păreri, unica metodă adecvată de urocultură la această vîrstă.

Condițiile pentru executarea recoltării prin puncție suprapubiană sînt următoarele : 1) copilul să nu fi urinat timp de cel puțin 1 oră ; 2) vezica urinară să fie palpabilă sau percutabilă suprapubian** ; 3) toaleta pielii în regiunea suprapubiană să se facă în condițiile pregătirii unui cîmp operator (spălare cu apă și săpun, uscare cu compresă sterilă, tamponare cu alcool iodat 10%) ; 4) folosirea unui ac de puncție lombară (5 cm lungime, nr. 20—21), manevră sterilă (mănuși de cauciuc sterile la operator !).

*Tehnica puncției suprapubiene.* Acul se introduce perpendicular pe tegumente, la aproximativ 1 cm deasupra simfizei pubiene (vezica urinară este un organ intraabdominal la nou-născut).

După ce s-a depășit rezistența tegumentelor, acul se îndreaptă aproape vertical în jos. Se aspiră într-o seringă sterilă după o distanță de cca 2,5—3,75 cm.

*Complicațiile puncției suprapubiene sînt :* 1. perforarea colonului cu risc de peritonită secundară ; 2. sîngerare din venele plexului prevezical, cu formarea de hematom local ; 3. hematurie macroscopică pasageră.

---

* Unii autori recomandă lubrefierea sondei cu un unguent (vaselină simplă), în care este încorporată Neomicină în concentrație 2%.

** În caz că primele două condiții nu sînt îndeplinite, unii nefrologi recomandă administrarea de Furosemid 1 mg/kg/i.v., care realizează umplerea vezicii în cca 15 minute.

### 1.3.1.4. RECOLTAREA URINII PENTRU UROCULTURĂ CANTITATIVĂ

Amănunte asupra tehnicilor folosite în urocultura cantitativă la copil sînt înfățișate în capitolul consacrat infecțiilor tractului urinar.

### 1.3.1.5. EXAMENUL CITOBACTERIOLOGIC ȘI BIOCHIMIC AL URINII

a) **Determinarea pH-ului urinar.** Se face cu ajutorul unei hîrtii-test *(pH-meter)* îmbibată cu Nitrazină, alegînd în mod normal intervalul 4,5—7,0. O picătură din urina proaspăt emisă se pune pe hîrtia de filtru. Virarea culorii se compară apoi cu scala-test de pe ambalajul hîrtiei de filtru indicatoare. Precizia metodei este de ±0,5 u.pH.

*Datele ce se obțin prin determinarea pH-ului urinar :*

Obișnuit pH-ul urinar este acid. Un pH alcalin se poate întîlni în infecțiile urinare cu proteus, cînd urina are și un puternic miros amoniacal. pH-ul neutru sau acid uşor în prezența unei acidoze sistemice este o indicație în favoarea unei acidoze tubulare renale de tip distal. pH-ul urinar acid, în prezența alcalozei sanguine, se întîlneşte în caz de hiperkaliemie.

b) **Determinarea densității urinare și a osmolarității urinare.**

În mod obișnuit, în practica clinică se utilizează determinarea *densității urinare* cu ajutorul metodei hidrometrice.

Metoda prezintă dezavantaje multiple : 1. necesită eșantioane de aproximativ 100 ml urină ; 2. ea măsoară densitatea solviților în urină, nu este foarte adecvată pentru funcționalitatea renală*. Dă o indicație grosieră asupra capacității de concentrare a rinichiului.

Principiul probei și executarea sa sînt simple : urodensimetrul este introdus în 100 ml urină, în care flotează. Se citește pe tija indicatoare densitatea urinară în punctul în care întretaie nivelul urinii în vas. Adîncimea la care densimetrul flotează este invers proporțională cu densitatea urinii de cercetat. Densitatea urinară poate fi falsificată prin prezența unor substanțe în urină ca : proteine, glucoză, substanțe de contrast.

*Osmolaritatea urinară* reprezintă suma activității tuturor particulelor osmotic active (ioni și molecule solvite). Se corelează mai exact cu capacitatea de concentrare renală. Se măsoară prin metoda △-crioscopică. Nu a intrat în uzul curent al laboratoarelor noastre.

*Valorile normale ale densității și osmolarității urinare :* a) densitatea urinară în urina recoltată dimineața (concentrată) este în mod normal mai mare de 1 024. În condiții de diureză apoasă, poate atinge valori de 1 000—1 001 ; b) osmolaritatea urinii la copilul între 2—16 ani, după o deshidratare de 12—14 ore, variază între 873 și 1 305 mOsm/l, cu o medie de 1 089 mOsm/l. Sînt considerate deficite de concentrare valori ale osmolarității urinare mai mici de 800 mOsm/l.

c) **Examenul urinii pentru prezența proteinuriei.**

*Examenul calitativ* se practică fie cu ajutorul unor hîrtii test *(dip stick)*, avînd drept indicator albastrul de bromfenol (în prezența proteinuriei culoarea se schimbă

---

[*] De exemplu, o urină cu o osmolaritate de 900 mOsm/l (normală), funcție de densitatea solviților în urină, variază la tehnica hidrometrică între 1 017—1 027 !

de la galben la verde)* sau prin precipitare cu acid sulfo-salicilic**. 1—2 picături de acid sulfosalicilic se adaugă unei cantități de 5 ml urină, se notează intensitatea precipitatului obținut :

± = o tulburare difuză
+ = precipitat fin, abia vizibil
+ + = precipitat net
+ + + = precipitat intens
+ + + + = precipitat intens, depozit în masă („nor gros")

*Determinarea cantitativă*

*Metodele gravimetrice (Esbach)* s-au dovedit a nu fi foarte sensibile (variații de ±25%). Determinarea prin metoda biuretului este cea mai indicată. Proteinuriile normale (30—50 mg/24 h) nu se încadrează în limitele de sensibilitate ale metodelor utilizate curent în laboratorul clinic. Pentru determinarea proteinuriei/24 ore, în cazuri patologice, se recomandă determinarea dintr-un eșantion bine amestecat și notat ca volum din urina corectată ; rezultatul se înmulțește cu volumul urinii eliminate în 24 de ore.

*Determinarea selectivității proteinuriei*

Importantă pentru diagnosticul și, în special aprecierea evoluției și prognosticului unor glomerulopatii la copil (vezi capitolele consacrate sindromului nefrotic și glomerulonefritei acute poststreptococice) ; această metodă se bazează pe un principiu foarte simplu : cu cît severitatea leziunilor membranei bazale glomerulare este mai mare, cu atît spectrul proteinuriei este mai larg, incluzînd și proteine cu greutate moleculară mare. În mod normal nu trec în urină decît molecule proteice cu greutate $< M = 60\,000$. Aproximativ 1/3 din cantitatea de proteine excretată în urină este reprezentată de o moleculă cu greutate moleculară mare, secretată la nivelul tubilor renali, denumită proteina Tamm-Horsfall, care nu trece în urină prin filtrul glomerular. În rest se găsesc doar molecule cu greutate moleculară mică (siderofilină, prealbumine, albumine).

În practică, determinarea selectivității unei proteinurii se realizează fie prin electroforeza proteinelor urinare în gel de agar, după prealabila concentrare a urinii în prezența unui gradient osmotic față de o membrană dializantă***, fie prin metode cantitative, de determinare a *clearance*-ului comparativ al siderofilinei ($M = 60\,000$) și IgG ($M = 200\,000$). Pentru folosirea acestei ultime metode este necesară determinarea titrului urinar al acestor proteine, care se obține prin metoda imunodifuziei-imunoprecipitării în gel (Mancini). Raportul între cele două *clearance*-uri dă *indicele de selectivitate al proteinuriei* (*clearance* siderofilină/*clearance* IgG).

**d) Studiul elementelor figurate în urină (eritrocite, leucocite, cilindri).**

*Examenul sedimentului urinar.* Se practică în prima urină recoltată dimineața, la sculare. 10 ml de urină se pun într-un tub conic și se centrifughează 5 minute la 2 000 rotații/minut. Se decantează apoi supernatantul, lăsîndu-se aproximativ

---

* O urină alcalină dă un test fals pozitiv !

** Prezența în urină de substanțe de contrast sau cantități masive de penicilină dă rezultate fals pozitive !

*** Urina — în volum fix, cu dozarea anterioară a proteinuriei — este plasată într-un sac de colodiu, care se introduce într-un recipient cu polivinilipirolidonă (substanță osmotic activă). Se reduce volumul inițial de atîtea ori, încît cantitatea finală de proteine în urină să fie de aproximativ 3—4 g%.

0,2 ml pe fundul tubului. Sedimentul se resuspendă prin lovire ușoară, cu degetul, a tubului. O picătură din lichid, luată cu ajutorul unei pipete, se pune pe o lamă curată și se acoperă cu o lamelă. Se examinează cu obiectivul 10 × pentru cilindri și 45 × pentru celule, cristale, bacterii.

Valorile normale sînt :

— hematii : 0—2/cîmp cu obiectivul 45 ×
— leucocite : 0—5/cîmp cu obiectivul 45 ×
— cilindri : 0—2/cîmp, cu obiectivul 10 ×
(nu se găsesc în mod normal cilindrii celulari sau granuloși, ci doar cilindrii hialini)

Este socotită metoda cea mai indicată — în cazul folosirii unei tehnici corecte de recoltare și examinare — în studiul citologic al urinei.

Pentru a reuși diferențierea mai ușoară a leucocitelor la examinare, tehnica se poate completa cu *colorația intravitală Sternheimer-Malbin :*

Se folosesc :

| *soluția 1* | *soluția a 2-a* |
|---|---|
| Cristal violet 3 g | Safranină „O“ 0,25 g |
| Alcool 95% 20 ml | Etanol 95% 10,0 ml |
| Oxalat de amoniu 0,8 g | |
| Apă distilată pînă la 80 ml | Apă distilată pînă la 100 ml |

Colorantul intravital se prepară din 3 părți soluția 1 și 97 părți soluția a 2-a.

Colorația constă în plasarea pe o lamă a unei picături de sediment și a unei picături de colorant ; se amestecă ; leucocitele — spre deosebire de celulele epiteliale — au la examinare dimensiuni mai mici și nucleu lobat, vizibil.

*Valoarea informativă a examenului sedimentului urinar :*

— permite depistarea hematuriilor microscopice și confirmarea hematuriei macroscopice* ;

— permite depistarea leucocituriilor ;

— permite depistarea cilindrilor urinari. Prezența acestora în urină — îndeosebi a celor celulari — constituie o dovadă importantă de leziune renală. În general, cilindrii granuloși sînt mai caracteristici bolilor renale cronice, în timp ce cilindrii ce conțin celule intacte sînt mai caracteristici pentru afecțiunile renale acute ;

— permite unele aprecieri asupra infecției tractului urinar. Prezența bacteriilor în urină are valoare diagnostică sigură doar dacă examinăm un sediment dintr-o urină recoltată prin tehnica „în mijlocul jetului“, după o bună toaletă a zonei uro-genitale. Studiul bacteriuriei se poate completa cu examenul *frotiului din urină, colorat Gram ;*

— permite evidențierea cristaluriei. Majoritatea cristalelor prezente în urină n-au însă o semnificație patologică : fosfații precipită în urinile alcaline, oxalații, acidul uric și urații în urina acidă.

---

* Culori apropiate de culoarea dată de prezența în exces a eritrocitelor în urină pot da și alte substanțe : coloranții de eozină folosiți în industria alimentară, nitrofurantoinul (culoare oranj sau brună), anthocyaninele vegetale (din sfeclă, culoarea roșie), depozitele de urați (dau scutecelor un caracter rozat), infecția urinară cu *Serratia marcescens* (urini roșii). Nu se găsesc însă hematii și/sau cilindrii hematici în exces în sediment.

### *Testul pentru hemoglobină liberă în urină*

**Ca test calitativ** pentru hematurie, se poate folosi testul cu ortotoluidină, care impregnează hîrtii-test speciale. În prezența hemoglobinei libere, ortotoluidina se oxidează, producînd o virare a culorii în albastru. Este puțin sensibil și supus multor erori. Poate fi folosit și pentru evidențierea hemoglobinuriilor în unele anemii hemolitice.

*Proba Addis* constituie o estimare cantitativă a eliminărilor urinare de hematii, leucocite, cilindri.

Principalii timpi ai probei sînt : 1) restricție de lichide ; 2) recoltarea de specimene de urină complete timp de 8—12 ore, se stabilește diureza/minut ; 3) o cantitate măsurată de urină este centrifugată și sedimentul este resuspendat într-o cantitate cunoscută de supernatant, într-un tub special calibrat ; 4) se practică numărătoarea hematiilor, leucocitelor și cilindrilor într-o cameră hemocitometrică.

Valorile obținute pentru 1 ml se înmulțește cu valoarea diurezei/minut.

Valorile normale ale probei :

H = 0 — 1 000/min.
L = 0 — 2 000/min.
C = 0 — 10 min.

*Utilitatea probei.* Prin practicarea sa rezultă estimări cantitative asupra eliminărilor de elemente figurate în urină. Acest aspect a fost însă considerabil absolutizat anterior ; în realitate este supusă la multe erori, între care cea mai importantă este legată de starea de hidratare (diureze sub 1 ml/min concentrează elementele figurate în urină, în timp ce la diureze de 3—4 ml/min numărul lor scade prin diluție !).

Datorită acestor considerente, ca și faptului că necesită timp și o tehnică relativ complicată, majoritatea nefrologilor actuali o înlocuiesc cu examenul sedimentului urinar, practicat în condiții standard de recoltare și examinare a urinii (vezi mai sus).

#### e) Examenul bacteriologic al urinii.

Necesită, pentru a fi corect și util clinicianului în diagnosticul și tratarea ITU la copil, respectarea unor reguli stricte de recoltare, examinare și interpretare.

##### *Recoltarea urinii*

*Timpul optim de recoltare* este dimineața, cu ocazia primei micțiuni. Peste zi, recoltarea se poate face la minimum 3—4 ore de la micțiunea precedentă*.

*Modalități de recoltare*

1) *Recoltarea „în mijlocul jetului“.* Se începe printr-o bună toaletă a organelor genitale : cu apă și săpun, comprese sterile, la fetițe după îndepărtarea labiilor mari, la băieți după decalotare. La fetițe spălarea se va face în sens anteroposterior, de 2—3 ori cu apă și săpun, apoi de 2—3 ori cu apă simplă, se usucă cu tamponul compresă steril. La băieți tehnica este aceeași, interesînd glandul cu începere de la orificiul uretral spre baza glandului. Bolnavul este pus să urineze, primii 20—30 ml

---

* Nerespectarea acestui interval optim, mai ales dacă bolnavul cu ITU are și poliurie, poate duce la rezultate fals negative, chiar dacă urina vezicală este infectată !

*Testul pentru hemoglobină liberă în urină*

Ca test calitativ pentru hematurie, se poate folosi testul cu ortotoluidină, care impregnează hîrtii-test speciale. În prezența hemoglobinei libere, ortotoluidina se oxidează, producînd o virare a culorii în albastru. Este puțin sensibil și supus multor erori. Poate fi folosit și pentru evidențierea hemoglobinuriilor în unele anemii hemolitice.

*Proba Addis* constituie o estimare cantitativă a eliminărilor urinare de hematii, leucocite, cilindri.

Principalii timpi ai probei sînt : 1) restricție de lichide ; 2) recoltarea de specimene de urină complete timp de 8—12 ore, se stabilește diureza/minut ; 3) o cantitate măsurată de urină este centrifugată și sedimentul este resuspendat într-o cantitate cunoscută de supernatant, într-un tub special calibrat ; 4) se practică numărătoarea hematiilor, leucocitelor și cilindrilor într-o cameră hemocitometrică.

Valorile obținute pentru 1 ml se înmulțește cu valoarea diurezei/minut.

Valorile normale ale probei :

H = 0 — 1 000/min.
L = 0 — 2 000/min.
C = 0 — 10 min.

*Utilitatea probei.* Prin practicarea sa rezultă estimări cantitative asupra eliminărilor de elemente figurate în urină. Acest aspect a fost însă considerabil absolutizat anterior ; în realitate este supusă la multe erori, între care cea mai importantă este legată de starea de hidratare (diureze sub 1 ml/min concentrează elementele figurate în urină, în timp ce la diureze de 3—4 ml/min numărul lor scade prin diluție !).

Datorită acestor considerente, ca și faptului că necesită timp și o tehnică relativ complicată, majoritatea nefrologilor actuali o înlocuiesc cu examenul sedimentului urinar, practicat în condiții standard de recoltare și examinare a urinii (vezi mai sus).

**e) Examenul bacteriologic al urinii.**

Necesită, pentru a fi corect și util clinicianului în diagnosticul și tratarea ITU la copil, respectarea unor reguli stricte de recoltare, examinare și interpretare.

*Recoltarea urinii*

*Timpul optim de recoltare* este dimineața, cu ocazia primei micțiuni. Peste zi, recoltarea se poate face la minimum 3—4 ore de la micținea precedentă*.

*Modalități de recoltare*

1) *Recoltarea „în mijlocul jetului“*. Se începe printr-o bună toaletă a organelor genitale : cu apă și săpun, comprese sterile, la fetițe după îndepărtarea labiilor mari, la băieți după decalotare. La fetițe spălarea se va face în sens anteroposterior, de 2—3 ori cu apă și săpun, apoi de 2—3 ori cu apă simplă, se usucă cu tamponul compresă steril. La băieți tehnica este aceeași, interesînd glandul cu începere de la orificiul uretral spre baza glandului. Bolnavul este pus să urineze, primii 20—30 ml

---

* Nerespectarea acestui interval optim, mai ales dacă bolnavul cu ITU are și poliurie, poate duce la rezultate fals negative, chiar dacă urina vezicală este infectată !

nu se colectează, restul de 10—20 ml se recoltează — fără a întrerupe micțiunea, într-o eprubetă sau recipient steril (borcan de sticlă cu gura largă, steril, acoperit cu un capac metalic). Eprubeta se închide cu dop steril, la flacără.

2) *Recoltarea prin puncția suprapubiană* (vezi mai sus).

3) *Recoltarea în saci colectori sau flacoane de penicilină sterile,* aplicate cu o bandă adezivă (vezi recoltarea urinii la sugarul și copilul mic).

4) *Cateterism vezical* (cu indicații restrînse, vezi mai sus).

Urina recoltată poate fi păstrată maximum 2 ore la temperatura camerei* sau la +4°C— +6°C timp de 24 de ore.

*Teste pentru evidențierea urinii infectate*

1) *Testele biochimice*

a) *Testul Griess,* bazat pe reducerea nitriților la nitrați, în prezența florei urinare și obținerea unei reacții de culoare, se practică în tuburi sau pe benzi de hîrtie impregnate. Concordanța sa cu urocultura cantitativă este de aproximativ 50%.

b) *Testul catalazei* cu $H_2O_2$ sau perogen impregnat pe hîrtie, are un indice de concordanță de 60—70%.

c) *Testul TTC* (cu clorură de trifeniltetrazolium) și *testul glicozuriei minimale,* ambele practicate pe benzi de hîrtie preparate, dau un indice de concordanță de 80—90%.

În ansamblu, testele biochimice sînt simple, rapide, dar lipsite de sensibilitate și acuratețǎ. Pot avea doar o valoare orientativă și îndeosebi în cazul *screening*-ului pentru ITU la populații mari (exemplu : fetele de vîrstă școlară).

2) *Bacterioscopia semicantitativă.* O picătură de urină recoltată steril, necentrifugată, pe o ansă bacteriologică este depusă pe o suprafață de 5 mm, pe o lamă de sticlă, fără a fi întinsă. Se colorează Gram și se examinează la obiectivul cu imersie. *Prezența a peste 5 bacterii/cîmp înseamnă o suspiciune de ITU.*

3) *Urocultura semicantitativă.* Metodele folosesc însămînțarea la patul bolnavului a urinii recoltată steril, fie prin prelingere la suprafața unui mediu solid înclinat sau pe lamele de sticlă acoperite cu geloză, care se scufundă în urină (TESTURIA ^(R)^, UROTEST ^(R)^). Se incubează la 35°—37°C**. Citirea constă în comparare directă, după 24 de ore, a densității coloniilor cu un etalon grafic.

Metoda este simplă și are un grad crescut de acuratețe fiind în prezent folosită pe scară largă.

4) *Urocultura cantitativă.* Urina se recoltează steril, printr-una din metodele expuse anterior. Se însămînțează pe plăci Petri (mediul obișnuit fiind geloza, mai rar alte medii speciale), omogen, în suprafață, 0,1 ml urină diluată 1/100. Se incubează la 37°C. Se citește la 24 ore : fiecare colonie care a crescut reprezintă $10^3$ bacterii/ml.

*Interpretarea rezultatelor* trebuie să fie prudentă.

Un număr sub $10^4$ colonii/ml exclude infecția.

---

* Contaminarea puternică a urinii la recoltare sau păstrarea peste 2 ore la temperatura camerei pot duce la rezultate fals pozitive (număr colonii/ml$>10^5$ în absența ITU !).

** Germenii gram negativi care determină obișnuit infecțiile urinare cresc bine și la temperatura camerei ; doar enterococul necesită obligatoriu incubare la 35°—37°C.

Un număr de colonii/ml cuprins între $10^4$—$10^5$, cu un singur tip de germene intră în „zona de incertitudine“, impunînd repetarea uroculturii, în condiții de supraveghere mai strictă a recoltării, păstrării și însămînțării. O floră mixtă ridică și suspiciunea suprainfecției.

Valori de peste $10^5$ colonii/ml, mai ales dacă sînt obținute repetat (minimum 2 uroculturi) și cu 1—2 tipuri de agenți patogeni, diagnostichează bacteriologic o ITU. Peste 2 tipuri izolate, mai ales în lipsa leucocituriei, ridică suspiciunea unor greșeli de recoltare și conservare și impune repetarea uroculturii în condiții corecte.

*Urocultura cantitativă se completează cu identificarea bacteriologică a germenilor.*

*Antibiograma.* Aceasta se practică numai la cererea clinicianului și în cazul unei uroculturi semnificative! Necesită folosirea de metode standardizate — sau mai puțin adecvat — a metodei comparative Stokes*. Trebuie testată sensibilitatea atît la chimioterapicele utilizate obișnuit în tratamentul ITU (sulfamide, Septrin, Nitrofurantoin, Acid nalidixic) cît și la antibiotice active pe germenii enterici (Cloramfenicol, Ampicilină, Kanamicină, Gentamicină, Colistin, Cefalosporine). Antibioticele vor fi folosite în testare în concentrații speciale pentru infecțiile urinare (de 5—10 ori mai mari ca pentru aceleași bacterii izolate din alte infecții). Uneori sînt necesare medii cu pH apropiat de cel al urinii bolnavului, pentru a testa sensibilitatea germenilor în condiții cît mai apropiate de acelea din urina bolnavului.

Interpretarea antibiogramei în ITU trebuie făcută cu multă prudență, existînd numeroase discordanțe cu rezultatele clinice. Lipsa de sensibilitate *in vitro* a unei bacterii izolate dintr-o infecție urinară, mai ales la sulfamide, nu exclude întotdeauna eficiența terapeutică *in vivo*.

### 1.3.1.6. EXAMENUL BIOCHIMIC AL URINII

**a) Examenul urinii pentru evidențierea glicozuriei.**

Se folosesc:

1) *Metode calitative sau semicantitative.* Se bazează fie pe evidențierea substanțelor reducătoare (metoda Benedict cu $SO_4Cu$, CLINITEST$^{(R)}$), fie pe demonstrarea specifică și cantitativă a glucozei în urină prin metode folosind glucooxidaza (CLINISTIX$^{(R)}$). Valoarea acestor probe constă în diagnosticarea glicozuriilor de origine renală (glicemie normală sau scăzută, Tm glucoză scăzută). De notat că testele care folosesc metode pentru evidențierea substanțelor reducătoare în urină dau reacții fals-pozitive în variate circumstanțe = prezența în urină de acid ascorbic, creatinină, conjugați glucuronidici, cefalosporine.

2) *Metodele clasice biochimice de dozare a glicozuriei* (ex. metoda Folin-Wu).

b) **Ionograma urinară** aduce unele indicații privind funcționalitatea renală. Se folosește cel mai des metoda flam-fotometrică. Nu există valori sigur normale pentru excreția electroliților urinari. Concentrația și cantitățile de $Na^+$, $K^+$ $Cl^-$ excretați în urină sînt dependente de aportul de apă și cantitățile de electroliți pierduți pe căile extrarenale.

---

* Este metoda practicată încă curent în multe laboratoare și constă în compararea diametrului zonelor de inhibiție a creșterii bacteriene în jurul unor rondele test impregnate cu antibiotice și chimioterapice („metoda rondelelor“).

Ceea ce are valoare din punct de vedere semiologic sînt *tablourile de excreție urinară inadecvată de electroliți :* o concentrație de $Na^+$ de 5 mEq/l urină, aflată în așa-zisul interval normal de variație, poate însemna — în cazul unui sindrom nefrotic, cu retenție hidrosalină importantă — o excreție deficitară ; pe de altă parte, o excreție de $Na^+$ de 60—80 mEq/l într-un caz de insuficiență renală cronică, în prezența unei hiponatremii sanguine, este un semn de „nefrită care pierde sare". Trebuie subliniat, de asemenea, că demonstrarea unei excreții inadecvate de electroliți nu înseamnă neapărat leziune renală, deoarece funcția excretorie renală se află sub control neurohormonal, care poate fi inadecvat.

c) **Dozarea produșilor de cataboliți proteici excretați în urină** se bazează pe metode biochimice, prezentate la capitolul consacrat examenelor de *clearance*. Valoarea acestor determinări constă în folosirea lor în aprecierea funcționalității renale : fie prin stabilirea raportului concentrație sanguină/concentrație urinară (vezi capitolul Insuficiența renală acută), fie pentru metode de *clearance*.

## 1.3.2. ROLUL UNOR EXAMENE BIOCHIMICE SANGUINE PENTRU DIAGNOSTIC

### 1.3.2.1. DETERMINAREA PRODUȘILOR DE RETENȚIE AZOTATĂ ÎN SER

Constituie un indice orientativ pentru funcția renală (mai adecvate pentru estimarea funcționalității renale sînt probele de clearance). Dintre constantele determinate curent — uree sanguină, $N_2$ neproteic sanguin*, creatinină sanguină, acid uric sanguin —, superioară pare creatinina, a cărei concentrație sanguină este puțin influențată de modificările aportului dietetic, de aportul lichidian și de alți factori extrarenali. Valorile sale sînt relativ constante, proporționale cu masa musculară a copilului : la copilul pînă la adolescență, rareori depășește 1 mg%. De subliniat, de asemenea, că o creștere persistentă a valorilor $N_2$ neproteic sanguin sau creatininei serice nu se produce pînă ce numărul nefronilor rămași funcționali ajunge la 35—40% din numărul normal.

### 1.3.2.2. IONOGRAMA SANGUINĂ

Dozările electroliților sanguini pot aduce informații prețioase, deși indirecte, asupra funcției renale. De notat că analiza modificărilor ionogramei trebuie să țină cont și de multitudinea de factori extrarenali care controlează metabolismul electrolitic : aportul, pierderile extrarenale, acțiunile hormonale, situația depozitelor tisulare etc.

*Modificările $Na^+$ :* o hiponatremie întîlnită în condițiile limitării funcționalității renale poate fi expresia unui aport inadecvat de lichide în raport cu diureza (hiponatremia de diluție) sau pierderilor crescute de $Na^+$ în urină („nefrita care pierde sare").

---

* Azotul neproteic sanguin are valori de aproximativ 1/2 din cele ale ureei sanguine (normal sub 20 mg/100 ml).

*Modificările* $K^+$. În nefrologia pediatrică sîntem confruntați mai ales cu hiperkaliemiile rezultate ale unei eliminări glomerulare scăzute, prin scăderea FGR și, mai puțin, cu hipokaliemia produsă prin pierderi crescute de $K^+$ în urină („nefrita care pierde $K^+$").

*Valorile* $Cl^-$ *sanguin* sînt, cel mai adesea, crescute. Se explică prin fenomenul de „gaură anionică" *(anionic gap)* conform căruia suma anionilor fiind constantă, în condițiile scăderii valorilor ionului $HCO_3^-$ (acidoză renală), asistăm la o creștere obligatorie a concentrației clorului sanguin.

*Modificările P seric.* Cel mai des se înregistrează valori crescute ale P anorganic seric, prin retenția fosfaților în cazul întreruperii filtrării glomerulare (insuficiența renală acută) sau al reducerii marcate a nefronilor funcționali (insuficiență renală cronică). Mai rar, pierderile crescute de $PO_4^{---}$ în urină, datorate scăderii reabsorbției tubulare a fosfaților (Tm $PO_4$) determină hipofosforemie („rahitismul renal vitamino-D rezistent).

*Valorile* $Mg^{++}$ seric sînt crescute în insuficiența renală acută.

*Modificările concentrației* $HCO_3^-$ *seric* reflectă intervenția unor mecanisme complexe. Valorile serice ale ionului $HCO_3^-$ sînt scăzute (acidoză metabolică) ca rezultat al :

— consumării în cadrul proceselor de tamponare a $H^+$ în exces, rezultați din blocarea excreției glomerulare, ca în insuficiența renală acută sau din blocarea excreției lor tubulare, cum este cazul în acidoza tubulară renală distală ;

— perturbării funcției renale în ceea ce privește reformarea $HCO_3^-$ la nivelul tubilor renali ;

— scăderii pragului renal pentru $NaHCO_3$, așa cum este cazul în acidoza tubulară renală proximală.

*Calcemia* este cel mai adesea scăzută în bolile renale avansate care conduc la insuficiență renală cronică. Scăderea calcemiei se datorește unor mecanisme complexe.

— tamponarea $H^+$ în exces ; în condiții de epuizare a tamponului bicarbonaților, rolul acestora este preluat de carbonatul de Ca din os ;

— perturbarea metabolismului vitaminei D (vezi capitolul Insuficiența renală cronică) duce la diminuarea absorbției intestinale a calciului și, deci, a capitalului de calciu al organismului.

Hipocalcemia se asociază cu scăderea $Ca^{++}$ ionic, dar tetania hipocalcemică este rară, datorită coexistenței acidemiei metabolice.

Perturbările metabolismului calciului și fosforului, cu repercusiuni importante asupra ionogramei sanguine, după cum s-a văzut, se asociază cu alterări severe ale scheletului în insuficiența renală cronică sau în cazul hipofosfatemiei de origine tubulară renală (vezi capitolele respective).

Ținînd cont de valoarea informațiilor furnizate, rezultă că studiul electroliților sanguini este obligatoriu în cazurile de insuficiență renală acută sau cronică la copil.

### 1.3.2.3. ECHILIBRUL PROTEINELOR SANGUINE

Este deseori perturbat în afecțiunile renale la copil ; electroforeza proteinelor serice demonstrează cel mai frecvent :

— hipoproteinemie și hipoalbuminemie (în sindromul nefrotic) ;

— creșterea alfa$_2$ globulinelor (în inflamațiile acute glomerulare sau tubulare) ;

— creșterea gamma-globulinelor (în inflamațiile glomerulare sau tubulare, acute sau cronice).

#### 1.3.2.4. PROBELE INFLAMATORII

Viteza de sedimentare a hematiilor, fibrinemia, determinarea proteinei C-reactive au o valoare deosebită în aprecierea în condiții de rutină a evolutivității inflamațiilor glomerulare și tubulointerstițiale acute sau cronice.

#### 1.3.2.5. EVIDENȚIEREA PRODUȘILOR DE DEGRADARE AI FIBRINOGENULUI (PDF) ÎN SÎNGE ȘI ÎN URINĂ

Este un element de diagnostic și de urmărire a evoluției inflamațiilor glomerulare mediate imunologic, în care sînt implicate și procesele de coagulare intravasculară renală (vezi capitolul respectiv).

### 1.3.3. EXPLORAREA ENZIMOLOGICĂ ÎN BOLILE RENALE ȘI ALE CĂILOR URINARE

Studiile extensive desfășurate în cursul ultimei decade (1970—1980) nu au adus rezultate pe mărimea speranțelor inițiale legate de aportul metodelor enzimologice în diagnosticul și urmărirea bolilor renale și ale căilor urinare la copil.

Deși s-au evidențiat creșteri ale unor enzime urinare (lacticdehidrogenaza, fosfataza alcalină, transaminazele, beta-glucuronidaza) într-o serie de afecțiuni (sindromul nefrotic, infecțiile urinare, insuficiența renală acută), nu s-au putut izola tablouri de laborator foarte caracteristice. Comportamentul acelorași enzime testate în ser nu dovedește, de asemenea, particularități. Se apreciază că valorile crescute ale enzimelor urinare se datoresc alterării celulare renale și a celulelor din căile urinare, ca urmare a modificărilor infrastructurale (mitocondrii, microzomi, lizozomi) în cadrul proceselor inflamatorii, ischemice și proliferative care se produc la acest nivel. Este posibil ca modificările enzimatice să fie nespecifice, tot așa cum o multitudine de cauze în nefrologie produc relativ puține tablouri histopatologice.

Se consideră în prezent că metodele enzimatice nu aduc informații utile pentru practica clinică.

### 1.3.4. EXPLORAREA FUNCȚIEI RENALE

O serie de teste dezvoltate în nefrologia pediatrică se adresează explorării diferitelor sectoare ale funcționalității renale ; o altă categorie de teste apreciază global funcția rinichiului.

### 1.3.4.1. PROBE ADRESATE SPECIFIC UNUI SECTOR AL FIZIOLOGIEI RENALE

1. *Aprecierea fluxului sanguin (plasmatic) renal (FSR ; FPR)*

*Baza teoretică a aprecierii prin metode de clearance a FSR (FPR)* este reprezentată de faptul că unele substanțe ce sînt filtrate glomerular și secretate la nivel tubular sînt complet extrase din sîngele care irigă rinichiul în timpul unui singur pasaj prin rinichi dacă sînt prezente în sînge în concentrații mici. O astfel de substanță este reprezentată de PAH (acidul paraaminohipuric), care la concentrații plasmatice între 1 și 6 mg% are o extracție de cca 90% la un singur pasaj prin rinichiul unui om normal. Valoarea *clearance*-ului PAH poate servi astfel pentru aproximarea rezonabilă a FPR la rinichiul uman*.

*Tehnica clearance-ului PAH***. În timpul probei, bolnavul rămîne nemîncat și în repaus la pat. La ora 7 se recoltează o probă de 10 ml de sînge pe clorură de sodiu și i se dă să ingere 6 g PAH în 300 ml sirop foarte dulce. PAH se poate administra și i.v. în doză de 47 mg/kg. După 30 min. bolnavul își golește vezica și urina se aruncă ; apoi mai bea 300 ml apă. La 40 minute i se recoltează 10 ml de sînge ca mai sus ; la 50 de minute se evacuează vezica, iar urina se măsoară. La 60 min. se recoltează a 2-a probă de sînge, iar la 70 min. se evacuează din nou vezica și se recoltează întreaga cantitate de urină.

În probele de sînge și urină se determină cantitatea de PAH după diazotare cu nitrit de sodiu, cuplare cu naftil-etilen-diamină prin citire fotometrică (metoda Smith) și raportarea extincțiilor citite la o curbă de etalonare.

*Calculul FPR :*

$Vu$ = volumul urinei în timpul probei
$Cu$ = concentrația urinară a PAH
$Cpl$ = concentrația plasmatică a PAH
$Vpl$ = FPR

$$Cpl \times Vpl = Vu \times Cu$$

$$\boxed{\text{deci : } FPR = Vpl = \frac{Vu \times Cu}{Cpl}},$$

cu condiția ca Cpl PAH în timpul probei să fie între 1 și 6 mg%.

*Valorile normale* ale *clearance*-ului PAH sînt cuprinse între 400 și 700 ml/min. Sînt scăzute la naștere, atingînd valorile de mai sus la finele a 2 ani de viață.

*Informațiile aduse de metodă*. Valoarea probei constă îndeosebi în calcularea *Ff* (fracțiunea filtrată = fracțiunea de apă plasmatică care este filtrată prin glomerul), vezi mai jos. *Ff* dă indicații în ceea ce privește filtrarea glomerulară.

---

* Fluxul sanguin renal (FSR) se calculează pe baza FPR și a hematocritului, conform formulei :

$$FSR = FPR \times \frac{100}{HT}$$

și corespunde la cca 1 200 ml/min.

** Colectiv : „Metodele laboratorului clinic", Ed. medicală, București, 1964, p. 195.

### 2. *Aprecierea filtratului glomerular (FGR)*

*Baza teoretică a aprecierii FGR* constă în posibilitatea estimării FGR prin metode de *clearance** aplicate unor substanțe care : a) filtrează liber prin membrana capilară glomerulară ; b) nu se fixează (sau se fixează nesemnificativ) la proteinele plasmatice ; c) nu sînt reabsorbite sau secretate de tubii renali ; d) sînt biologic inerte.

În aceste condiții, substanța este extrasă din sînge (plasmă) exclusiv prin filtrare glomerulară, iar valoarea *clearance*-ului acestei substanțe este egală cu mărimea filtratului glomerular.

*Metode de determinare a FGR la copil*

a) *Clearance*-ul *creatininei endogene.* Principiul acestei metode constă în faptul că, la concentrațiile joase prezente în plasmă în mod normal, creatinina — o substanță de catabolism azotat fiziologic — este eliminată în urină aproape exclusiv prin filtrare glomerulară. Apreciind volumul plasmatic epurat de creatinina eliminată urinar într-o unitate de timp, se calculează *clearance*-ul creatininei endogene, care este proporțional — între anumite limite — cu valoarea FGR.

Formula de calcul a *clearance*-ului creatininei endogene ($C_{cr}$) este :

$$\boxed{\begin{array}{c} C_{cr} = \dfrac{U_{cr} \times V}{P_{cr}} \\ \text{(ml/min.)} \end{array}}$$

unde : $U_{cr}$ = concentrația urinară a creatininei (mg/ml)
$P_{cr}$ = concentrația plasmatică a creatininei (mg/ml)
$V$ = volumul urinar (ml/minut).

*Tehnica metodei* constă în următorii timpi :

— dimineața, pe nemîncate, bolnavul își golește vezica ;

— după 1 oră începe colectarea urinii într-un vas gradat, curat.

După această primă micțiune colectată și măsurată, bolnavul ingeră 200 ml apă. La 30 minute după golirea vezicii urinare se recoltează 10 ml sînge ;

— recoltarea de sînge și urină se repetă după o oră, astfel că durata probei este de 2 ore. Se notează, de asemenea, volumul celei de a doua probe de urină ;

— se determină concentrația de creatinină în cele două eprubete de urină și în cele două probe de sînge prin metoda colorimetrică (creatinina dă o culoare orange cu picratul alcalin). Pentru a împiedica acțiunea cromogenilor necreatininici, în cazul plasmei este necesară adsorbția pe o rășină schimbătoare de cationi și eluția consecutivă ;

---

* Prin *clearance*-ul unui substanțe se înțelege (D. D. Van Slyke, H. Smith) *volumul sanguin (sau plasmatic) din care această substanță este complet îndepărtată prin eliminare* în urină într-o unitate de timp. Se calculează conform formulei :

$$\boxed{Vpl = \frac{Vu \times Cu}{Cpl}}$$

unde : Vpl = (ml/min) = *clearance*-ul substanței ;
Vu = vol. urinar în ml/min ;
Cu = concentrația urinară în mg/ml ;
Cpl = concentrația plasmatică în mg/ml.

— valoarea raportului $\frac{U_{cr}}{P_{cr}}$ se înmulțește cu volumul urinar exprimat în ml/minut și se află FGR (ml/minut).

*Valorile normale ale clearance-ului creatininei endogene.* Valoarea medie normală a *clearance*-ului creatininei endogene este de 113 ml/min/ /1,73 $m^{2}$*, la copii între 3 și 13 ani** cu interval normal de variație cuprins între 94 și 142 ml/min/1,73 $m^2$ (19).

*Observații asupra metodei :*

— În caz de echilibru metabolic *(steady state)* concentrația plasmatică a creatininei este direct proporțională cu excreția creatininei (sau masa musculară) și invers proporțională cu FGR.

— Avantajul *clearance*-ului creatininei endogene față de determinarea concentrației plasmatice a creatininei constă în faptul că nu depinde de masa musculară, dar această corecție este realizată prin introducerea unei surse posibile de eroare, dată de colectarea incorectă a urinilor.

— Datorită multiplelor posibilități de eroare (ținînd de colectarea urinilor, de existența unor cromogeni plasmatici necreatininici, de dificultatea tehnicilor de determinare), ca și datorită posibilității excreției tubulare la concentrații plasmatice mari, metoda este grevată de riscul nereproductibilității și de o valoare limitată în practica clinică pentru aprecierea exactă a FGR, deși este relativ ușor de executat.

b) *Clearance*-ul *inulinei. Metoda* se bazează pe folosirea inulinei, un polimer al fructozei cu greutate moleculară de 5 100 și o rază moleculară de cca 15 Å, care este cu puțin inferioară valorii de 20 Å teoretice pentru porii membranei bazale glomerulare. Deși se elimină teoretic exclusiv prin filtrare glomerulară, preparatele disponibile de inulină conțin și polifructozani cu greutate moleculară mică, care se pot reabsorbi tubular, ceea ce introduce o sursă posibilă de eroare.

Determinarea inulinei se bazează pe reacția cu rezorcinol sau difenilamină. Ca altă sursă de eroare, rezorcinolul reacționează și cu fructoza și polifructozanii cu greutate moleculară mică, posibilitate ce se înlătură prin post, îndepărtarea sucurilor de fructe din dietă și pretratarea plasmei la cald cu alcali. Difenilamina reacționează atît cu glucoza cît și cu fructoza, ceea ce impune pretratarea cu alcali.

Culoarea obținută după reacție se apreciază fotometric, în comparație cu un *blank* de urină sau plasmă.

*Tehnica.* Condițiile esențiale sînt perfuzia i.v. în ritm constant, cu ajutorul unei pompe de perfuzie și colectarea adecvată a specimenelor de urină. O probă de sînge și de urină este recoltată la începutul explorării, înainte de perfuzia de inulină (servind ca *blank*). Inulina se administrează ca soluție 10%, sterilă, lipsită de pirogeni.

---

* Pentru a aprecia corect raportul între funcția renală și mărimea corporală, deosebit de important la copil, în nefrologia actuală se preferă raportarea valorilor la suprafața corporală a „adultului standard"( 1,73 $m^2$).

** Cu excepția copilului mare, capabil să coopereze, ca și adultul, tehnicile care includ colectarea urinii sînt capabile de mari erori. Aceasta a fost cauza dezvoltării tehnicilor de *clearance* fără colectarea urinei.

Se perfuzează o primă doză de încărcare de 50 mg/kg pentru a crește concentrația acesteia în LEC la nivelul dorit (aproximativ 0,25 mg/ml). Perfuzia se continuă apoi în ritm constant, care va menține concentrațiile plasmatice la acest nivel (dozele sînt de 0,25 mg×FGR estimat/minut ; FGR estimat se calculează din tabelele de corespondență cu concentrațiile creatininei sanguine). După o perioadă de cca 30 minute, necesară echilibrării, concentrațiile plasmatice trebuie să rămînă constante și cantitățile de inulină perfuzate egale cu cantitățile excretate.

Se instituie apoi o diureză apoasă moderată, colectîndu-se probele de urină la intervale de 20—30 minute și recoltîndu-se la mijlocul acestor perioade o probă de sînge venos. Urinile se colectează prin micțiune voluntară.

Probele de sînge și urină se dozează colorimetric (la fotometru), rezultatele se introduc în formula de calcul :

$$\boxed{Cin = \frac{Uin \times V}{Pin}}$$

unde : Cin=*clearance*-ul inulinei ml/minut ;
Uin=concentrația urinară a inulinei (mg/100 ml) ;
Pin=concentrația plasmatică a inulinei (mg/100 ml).

*Valorile normale* ale FGR apreciat prin *clearance*-rul inulinei sînt înfățișate în tabelul 1.4.

*Tabelul 1.4*

**Valori normale ale FGR apreciate prin clearance-ul inulinei la diferite vîrste** (intervalul de variație apreciat prin valoarea medie ± 2 derivații standard)*

| *Vîrsta* | *FGR (Clearance-ul inulinei)* | |
|---|---|---|
| | *Valoarea medie* | *Interval de variație (±2 DS)* |
| | *ml/min/1,73 m²* | |
| Prematuri | 47 | 29—65 |
| 2—8 zile | 38 | 26—60 |
| 4—28 zile | 48 | 28—68 |
| 35—95 zile | 58 | 30—86 |
| NN la termen | | |
| 1—6 luni | 77 | 41—103 |
| 6—12 luni | 103 | 49—157 |
| 12—19 luni | 127 | 63—191 |
| 2—12 ani | 127 | 89—165 |
| Adult B | 131 | 88—174 |
| Adult F | 117 | 87—147 |

* După RUBIN MITCHELL, T. MARTIN BARRATT (editori), „Pediatric Nephrology", p. 57 (tabelul 4.1), The Williams and Willkins Co, Baltimore, 1975.

*Discuția metodei. Clearance*-ul inulinei constituie o metodă mai fidelă — din păcate mai laborioasă — de apreciere a FGR. Pentru a putea avea rezultate cît mai apropiate de valorile exacte, trebuie îndepărtate sursele posibile de eroare prin ritm constant al pev, fluxul urinar trebuie menținut constant în timpul testului, acuratețea tehnicii de determinare etc. Din aceste motive, metoda este rezervată în special cazurilor de cercetare.

c) *Metoda de clearance ce nu necesită colectarea urinii. Teoretic,* FGR poate fi estimată prin aprecierea vitezei de dispariție din plasmă a unei substanțe injectate i.v., cu condiția ca ea să se distribuie rapid și omogen în spațiul său de diluție și să fie îndepărtată de acolo numai prin filtrare glomerulară și nu prin secreție sau reabsorbție tubulară. Viteza de dispariție a substanței în aceste condiții urmează o curbă exponențială (fig. 1.15).

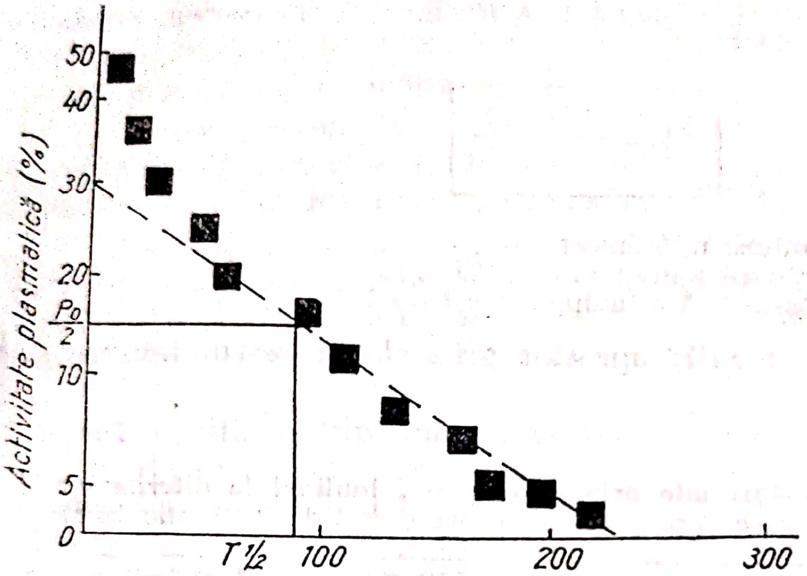


*Fig. 1.15.* Viteza de dispariție a unei substanțe radioactive ($^{51}$Cr-EDTA) injectată i.v. și eliminată prin filtrare glomerulară, la individul sănătos (reprezentare pe scara logaritmică, după Chantler C., Garrnett E. S., Parson V., Veall N.: „Glomerular filtration rate measurements in man by the single injection method using $^{51}$*Cr*-EDTA", *Clin. Sci.*, 1969, 37, 169).

*Tehnica:* Se injectează i.v. $Cr^{51}$ — EDTA în doză de 0,5 $\mu C^{10}$/kg, diluat în 5—10 ml cu dextroză 5%. Se notează momentul exact al administrării. Se obțin de la bolnav două probe de sînge venos heparinizat, în cantități suficiente de a aduce 0,5—2 ml plasmă în intervalul 100—240 min. de la injectare, notînd exact momentul prelevării. Plasma se separă prin centrifugare și se supun citirii la un contor de radiație cele 2 probe de 0,5—2 ml plasmă, ca și standardul (0,1 g substanță radioactivă diluată pînă la 50 ml). Activitățile plasmatice sînt exprimate ca procente ale dozei standard și sînt introduse, în funcție de timp, pe o hîrtie semilogaritmică (vezi fig. 1.15). Linia ce unește cele două puncte se extrapolează la linia To și se obține o estimare teoretică a Po (concentrația plasmatică în momentul O al probei). Se stabilesc apoi timpul de înjumătățire $\left(\text{T } 1/2 = \text{timpul necesar scăderii concentrației de la Po la } \frac{\text{Po}}{2}\right)$. Divizînd cantitatea injectată prin Po se obține o estimare teoretică a volumului de distribuție al substanței ($V_D$).

*Clearance-ul se calculează conform formulei :*

$$\boxed{C_{Cr^{51}\text{-EDTA}} = V_D \times \frac{0{,}693}{T\ 1/2}}$$

unde : $C_{Cr^{51}\text{-EDTA}}$ = *clearance* ml/min ;
$V_D$ = volumul de distribuție teoretic (ml) ;
T 1/2 = timpul de înjumătățire (min).

Valoarea obținută se înmulțește cu o serie de factori de corecție pentru a obține FGR.

$$\boxed{\text{FGR (ml/min)} = C_{Cr^{51}\text{-EDTA}} \times 1{,}05 \times 1{,}07 \times 0{,}77}$$

unde : 1,05=coeficient de corecție datorat discrepanței față de C inulină ;
1,07=factor de corecție pentru sîngele venos ;
0,77=factor de corecție pentru metoda unei singure analize exponențiale folosite.

*Rezultatele metodei :* valorile obținute — prin folosirea metodelor de corecție expuse mai sus — sînt superpozabile peste cele ale FGR rezultate din *clearance*-ul inulinei (vezi mai sus).

*Discuția metodei :*

— metoda are o acuratețǎ suficientǎ în practicǎ, mai mare decît *clearance*-urile de creatininǎ endogenǎ sau inulinǎ. Ea poate decela scăderi mici, dar continui, ale FGR ;

— factorii de eroare cei mai importanți sînt :

a) mărirea volumului de distribuție (edem, hidrotorax) ;

b) echilibrare tardivă la valori ale FGR sub 20 ml/min ;

— la copil există variante, folosind sîngele capilar, care sînt și mai ușor de practicat (5).

3. *Explorarea funcțiilor tubulare*

a) *Probele care studiază reabsorbția sau secreția tubulară : determinarea capacității maxime de transport tubular a unei substanțe (Tm).* Aceste metode de explorare se adresează, în general, funcțiilor TCP. Ele reprezintă mijloace de estimare cantitativă, în condiții fiziologice și patologice, ale funcțiilor acestui segment tubular. De folosință mai largă în practică sînt :

- *Determinarea Tm PAH* (după M. Broyer) :

*Principiu :* Excreția maximală de PAH nu se poate efectua la nivelele plasmatice scăzute realizate în cadrul determinării FPR, ci la concentrații ale PAH plasmatic de aproximativ 400 mg/l.

*Tehnica :* După determinarea *clearance*-ului PAH se injectează o nouă doză de încărcare de PAH de 160 mg/kg, administrîndu-se apoi în perfuzie endovenoasă o doză de întreținere calculată după următoarea formulă :

$$\boxed{D = \underset{(80\ \text{ml/min})}{\text{Tm PAH prezumtiv}} + \underset{(120\ \text{ml/min})}{\text{FG}} \times 0{,}4 \times 0{,}8 \times t}$$

unde : 0,4=nivelul plasmatic al PAH ce trebuie atins (g/l) ;
0,8=fracția filtrată a PAH ;
t=durata probei (în min).

Cantitatea de PAH administrată ca doză de întreținere se diluează în soluție glucozată izotonică, calculîndu-se la un volum suficient pentru a asigura un debit de 2—3 ml/min (debitele constante cerute necesită pompă de perfuzie !). Se recoltează urina timp de 4 perioade a cîte 15 minute, după cca 45 min—1 h de la injectarea dozei de încărcare (timpul necesar stabilizării concentrației plasmatice). Pentru a reuși recoltarea corectă a urinilor este necesară golirea completă a vezicii la finele fiecărei perioade de 15 min prin lavaj cu apă distilată sterilă și/sau ser și evident, cateterism vezical cu sondă cu balonet. Probele de sînge se recoltează în număr de 2, decalînd cu cca 2 min perioada de recoltare a urinilor. Se dozează în ambele PAH, conform metodelor expuse la studiul FPR.

*Calcul.* Transportul tubular maxim al PAH rezultă din diferența între cantitatea totală excretată urinar și cantitatea de substanță filtrată glomerular.

Deci :

$$\boxed{\text{Tm}_{\text{PAH}} = \text{PAH excretat} - \text{PAH filtrat}}$$

Înlocuind valorile, obținem următoarea formulă de calcul :

$$\boxed{T_m = U_{PAH} \times V \, (P_{PAH} \times 0{,}8 \times FG)}$$

unde :

$U_{PAH}$ = concentrația substanței în urină (mg/l) ;
$V$ = volumul urinar (ml/min) ;
$P_{PAH}$ = concentrația PAH plasmatic (mg/l) ;
0,8 = fracția filtrată a PAH ;
FG = filtratul glomerular, apreciat prin determinarea concomitentă a *clearance*-ului creatininei endogene, cu care se cuplează proba.

*Valorile normale :* pentru copilul mare și adult sînt de 80 ml/min. La sugar și copilul mic există puține indicații.

*Utilitatea metodei.* Tm PAH face parte din categoria probelor care apreciază funcția TCP, intrînd într-un complex semiologic de laborator modificat în afecțiunile tubulare proximale.

*Observații : a)* este o metodă laborioasă, nefolosită în practica de rutină ; b) PAH este o sare sodică, cantitățile relativ mari folosite expunînd la pericolul supraîncărcării cu $Na^+$ ! ; c) injectarea rapidă a dozelor de încărcare poate duce la fenomene neplăcute : căldură, somnolență, astenie, fenomene însă rapid reversibile.

- *Determinarea transportului tubular maxim al glucozei* (TmG) (după M. Broyer).

*Principiu.* La valori mari ale glicemiei (de aproximativ 4 g‰) mecanismul tubular de reabsorbție a glucozei din TCP este suprasaturat (s-a atins pragul de „transport maxim“). În consecință, glucoza apare în urină, cantitățile excretate crescînd paralel cu cantitățile filtrate glomerular, cele reabsorbite tubular rămînînd stabile.

*Tehnica :* a) se cateterizează vezica urinară cu sondă cu balonet ; b) se asigură 2 căi venoase : una pentru recoltări repetate de sînge (preferabil epiflex cu ac siliconat), alta pentru administrarea soluțiilor în perfuzie endovenoasă ; c) se recoltează *blanc*-ul de urină (Uo) și sîngele (So) ; d) se injectează apoi doza de încărcare de glucoză de 800 mg/kg, sub formă de soluție 30%, administrată endovenos rapid ; e) se administrează în perfuzie endovenoasă continuă, în debit constant (pompă de perfuzie !) doza de întreținere de glucoză de 3,6 ml/min/m² soluție 20% ; f) după o perioadă de 15 min necesară stabilirii nivelelor plasmatice se recoltează urinile (4—5 probe) pe intervale de 10—15 min (lavaj vezical cu apă distilată sterilă și ser !). La începutul și finele fiecărei perioade de recoltare a urinii, se colectează cîte o probă de sînge (1 ml de sînge pe fluorură de Na) ; g) după terminarea ultimei perioade de recoltări, se înlocuiește soluția 20% cu soluție 5% glucoză, ceea ce permite obținerea unor glicemii descrescînde (pentru aprecierea înclinației curbei TmG) și abaterii față de valoarea teoretică *(splay)*. Se recoltează urină și sînge, ca mai sus, încă 3—4 perioade ; h) în probele obținute se dozează, preferabil prin metoda glucooxidazei, nivelele glicemiei și glicozuriei.

*Calcul.* Se determină, pentru fiecare perioadă de colectare a urinilor TmG, care este rezultatul diferenței între glucoza filtrată glomerular și cea excretată în urină (glucoza se reabsoarbe în TCP). Deci :

$$\boxed{\text{TmG} = \text{glucoza filtrată} - \text{glucoza excretată}}$$

unde :

*glucoza filtrată* = glicemia (mg/ml) × FG (ml/min) ;
*glucoza excretată* = glicozuria (mg/ml) × vol. urinar (ml/min).

Se consideră media TmG pe cel puțin 3 perioade.

Nu se poate calcula TmG decît dacă glicozuria depășește în momentul probei 4 g‰ !

*Valorile normale :* pentru adult și copilul școlar de sex masculin sînt de 375±80 mg/min/1,73 m$^2$. La sugari și copii mici, valorile sînt reduse, dar există puține evidențe la aceste vîrste, date fiind și dificultățile tehnice ale probei (2).

*Utilitatea probei.* Deși are un interes teoretic deosebit (măsoară reabsorbția în TCP a substanței), determinarea TmG se lovește de multe dificultăți tehnice și are valoare practică redusă.

*Observații :* a) în caz de tulburări de concentrare diureza osmotică indusă în timpul probei ridică riscul deshidratării : balanța hidrică trebuie controlată strict ! ; b) nu se practică în caz de hipokaliemie (risc de deces !) ; c) la bolnavul hipertensiv, în insuficiența renală cronică în faza oligurică, risc considerabil de supraîncărcare volemică !

• *Determinarea Tm al aminoacizilor*

Mare parte din aminoacizii filtrați glomerular sînt reabsorbiți la nivelul TCP. Afecțiunile TCP se însoțesc de aminoacidurie. O apreciere cantitativă a acestei funcții se poate realiza prin : dozarea azotului alfa-aminoacidic (dozarea aminoacizilor totali, metodă puțin sensibilă), prin separarea cromatografică comparativă a aminoacizilor în sînge și urină (metodă îndeosebi calitativă) și, îndeosebi, prin măsurarea Tm al diverșilor aminoacizi. Interpretarea cromatografiilor urinare este expusă unei mari doze de subiectivitate și necesită o mare experiență. Se cunoaște că există o excreție crescută a aminoacizilor, în special din grupul imino-glicinic, la sugarul mic. La adultul sănătos, *clearance*-urile sînt mai mici de 1 ml/min pentru alanină, arginină, glutamină, isoleucină, ornitină, prolină și valină, între 1 și 3 ml/min pentru lizină, metionină, fenilalanină, serină, triptofan, treonină și tirozină și între 2 și 8 ml/min pentru cistină, asparagină, glicină și histidină. Sistemele de transport descrise pentru variatele clase de aminoacizi sînt interesate global sau diferențiat în afecțiunile TCP. Există în prezent date asupra excrețiilor cantitative, procentajului de reabsorbție tubulară și *clearance*-urilor aminoacizilor la copil, dar metodele folosite nu intră în practica de rutină (3).

• *Stabilirea pragului renal pentru bicarbonați și Tm al bicarbonaților*

Scopul acestor metode constă în estimarea cantitativă a reabsorbției tubulare a bicarbonaților, în funcție de nivelul lor plasmatic, ceea ce permite stabilirea a 2 parametri importanți ai funcției renale : a) nivelul concentrației bicarbonaților plasmatici la care apar bicarbonați în urină („pragul bicarbonaților“) ; b) transportul maxim (Tm $HCO_3$), exprimat în raport cu filtratul glomerular.

*Metoda de stabilire a pragului renal pentru bicarbonați* (după M. Broyer) *și a Tm al bicarbonaților*

Proba se începe în stare de acidoză (spontană sau provocată prin „încărcare“ cu clorură de amoniu, metionină sau clorhidrat de arginină).

*Tehnica* este similară cu cea a probelor de clearance. Necesită cateterizarea vezicii urinare cu sondă cu balonet, instituirea unei căi *à demeure* pentru prelevări sanguine, cale venoasă pentru perfuzarea soluțiilor. Se practică concomitent cu *clearance*-ul inulinei, în vederea stabilirii simultane a FGR. Cînd nivelul bicarbonaților plasmatici (spontan sau după acidifiere) este cel puțin egal cu 15 mEq/l — sau mai mic, se instituie o perfuzie cu $NaHCO_3$, în concentrație și debit calculat pentru a crește nivelul bicarbonaților plasmatici cu 1—1,5 mEq/l. Momentul în care pH-ul urinei virează de la acid la alcalin (pH=6,1), corespunzînd apariției bicarbonaților în urină în concentrație de 1 mM/l (confirmat prin dozarea acestora în urină) corespunde unei anumite valori a bicarbonaților plasmatici, constituind *pragul renal al bicarbonaților*. De îndată ce pH-ul urinar atinge 7,5, martor al apariției bicarbonaților în urină în concentrații semnificative și a unui nivel înalt al bicarbonaților plasmatici, se dublează viteza de perfuzie. Urinile sînt prelevate pe perioade succesive de 30 min, încadrate de o prelevare de sînge. Se determină în urină pH, $CO_3H^-$, inulina, $Na^+$, $K^+$ iar în sînge inulina, pH, $CO_3H^-$.

*Calcul.* O dată depășit pragul renal al bicarbonaților, cantitățile de bicarbonați eliminate în urină cresc proporțional cu valorile filtrate, cantitatea reabsorbită fiind constantă și egală cu $Tm\,HCO_3^-$ corespunzătoare saturării sistemului de transport.

În aceste condiții :

$$\boxed{Tm\,HCO_3 = HCO_3^-\,\text{filtrat} - HCO_3^-\,\text{eliminat în urină}}$$

înlocuind

$$\boxed{Tm\,HCO_3^- = FG \times HCO_3^-\,\text{plasmatic} = V \times HCO_3^-\,u}$$

unde : FG=valoarea filtratului glomerular, apreciat prin executarea concomitentă a *clearance*-ului inulinei (ml/min) ;
$HCO_3^-$ plasmatic=concentrația bicarbonaților în sînge (mEq/l) ;
V=volumul urinar (ml/min) ;
$HCO_3^-$ u=concentrația bicarbonaților în urină (mEq/l).

*Valorile normale* sînt de : 24—26 mEq/l sînge pentru adultul și copilul mare sănătos (sau 26 mMol/l sînge venos) și de 22 mEq/l sînge pentru sugar (22 mMol/l sînge venos), pentru pragul renal al bicarbonaților. În ceea ce privește Tm $HCO_3$, valorile publicate în literatură sînt foarte discordante, deoarece este considerabil influențat de volumul SEC modificat prin însăși perfuzie, ceea ce îi conferă valoare limitată în studiul EAB (1).

*Valoarea metodei și observații.* Pragul renal al bicarbonaților este deosebit de util în diagnosticul acidozei tubulare renale de tip proximal (13). În ceea ce privește Tm $HCO_3^-$, valoarea sa este limitată, după cum am arătat mai sus. Proba nu este lipsită de riscuri, între care amintim : supraîncărcarea volemică ($Na^+$ !), tetania în caz de hipocalcemie, pericol în caz de hipokaliemie.

- *Determinarea Tm $PO_4$*

*Principiul* metodelor folosite pentru calcularea Tm $PO_4$ constă în observația că, în condițiile realizării unui aport normal de vitamină D și fosfați în alimentație, reabsorbția tubulară a fosfaților rămîne influențată numai de activitatea paratiroidelor (PTH) și de funcția tubulară (TCP).

Se apreciază cei doi factori de care depinde reabsorbția tubulară a $PO_4$.

a) *Metodă de măsurare a Tm $PO_4$ :*

1) alimentația trebuie să conțină cantități normale de Ca, P și vitamina D ; 2) vezica urinară se cateterizează cu sondă cu balonet ; 3) se plasează un epilex cu ac siliconat într-o venă a unui membru superior pentru prelevări repetate de

singe; 4) se instituie o perfuzie endovenoasă de soluție de fosfat disodic 0,15 M ($pH=7{,}4$, 4 părți $PO_4Na_2H$ și 1 parte $PO_4NaH_2$) în cantitate de 250 ml/1,73 $m^2$ perfuzat în timp de 3 ore. Scopul perfuziei este de a ridica fosfatemia la 100 mg/ml; 5) pe toată durata probei se practică colectarea unor prize de urină din 30 min în 30 min și a unor probe de sînge în mijlocul fiecăreia din perioade.

Se dozează fosfatemia și fosfaturia.

*Calcul.* Valorile fosfaturiei și fosfatemiei se trec într-un sistem grafic pe hîrtie semilogaritmică (pe abscisă fosfaturia în mg/min, pe ordonată fosfatemia în mg/ml). Punctele obținute se unesc printr-o dreaptă, a cărei înclinație este în funcție de valoarea FGR. Intersecția acestei drepte cu ordonata determină un punct corespunzînd unei valori teoretice a fosfatemiei pentru Tm $PO_4$. Perpendiculara ridicată din acel punct întîlnește paralela la dreapta obținută de noi și care trece prin origine, într-un punct căruia îi corespunde o valoare a fosfaturiei în mg/ml egală aproximativ cu Tm $PO_4$ (fig. 1.16).

Se mai poate folosi și următoarea metodă de calcul:

$$\boxed{\text{Tm PO}_4=\text{PO}_4\text{ filtrat}-\text{PO}_4\text{ excretat în urină}}$$

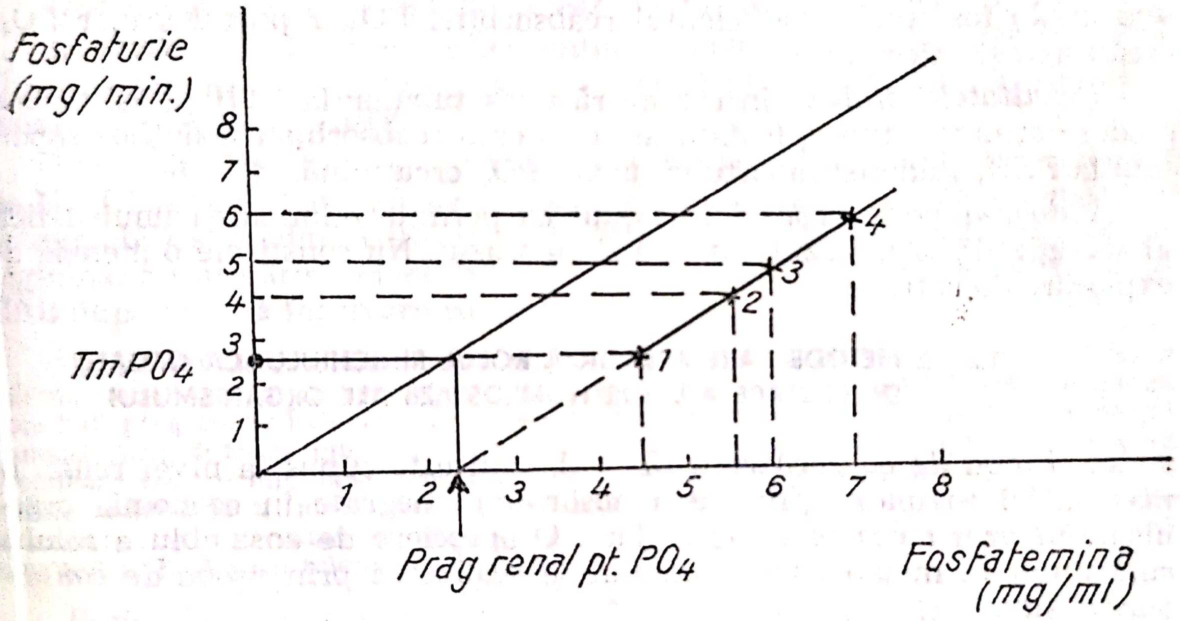


Fig. 1.16. Metoda grafică de calcul a $T_mPO_4$ (după Bijvoet O. L. M. și colab.: „The assessement of phosphate reabsorbtion", *Clin. Chim. Acta,* 1969). — În cursul probei de încărcare cu fosfați se determină fosfaturia (mg/min) și fosfatemia (mg/ml). Rezultatele obținute figurează ca punctele 1, 2, 3, 4 din grafic. — Locul în care prelungirea dreptei intersectează abscisa corespunde pragului renal teoretic pentru $PO_4$ (fosfaturie O). — Luînd acest punct și folosind dreapta care trece prin origine și este paralelă cu cea susținută prin înregistrarea datelor experimentale, se obține grafic $TmPO_4$.

expresie care poate fi scrisă și:

$$\boxed{\text{Tm PO}_4=\text{FGR}\times\text{PO}_4\text{ plasmatic}-\text{V}\times\text{PO}_4\text{ urinar}}$$

unde:

FGR=filtratul glomerular (ml/min);
$PO_4$ pl=concentrația $PO_4$ plasmatică (mg%);
V=volumul urinar (ml);
$PO_4$ u=concentrația $PO_4$ urinar (mg%).

*Valorile normale* pentru Tm $PO_4$ sînt de 2,5 mg/ml/1,73 $m^2$.

*Valoarea metodei* este limitată de influența expansiunii SEC produsă de perfuzia însăși. Are însă o valoare orientativă în unele tubulopatii cu pierdere urinară de fosfor (rahitism renal vitamino-D-rezistent, sindrom Fanconi). Nu constituie o metodă de rutină.

*Observații :* proba constituie o supraîncărcare cu Na (de evitat la valori mici ale FGR !).

b) *Aprecierea acțiunii PTH exogen asupra reabsorbției tubulare a $PO_4$ :* pentru estimarea acțiunii celuilalt factor implicat în controlul reabsorbției tubulare a fosfaților în caz de Tm $PO_4$ redus se folosește *proba cu parathormon.*

*Metoda constă în :*

1) regim sărac în fosfați timp de 3—5 zile înaintea probei ; 2) injectarea i.m. de PTH în doză de 150 USP/$m^2$, în momentul de maximă fosfaturie, înainte de masă, apreciat prin studiul ciclului fosfaturiei în zilele precedente ; 3) se studiază timp de 3 zile (una înainte de ziua probei și una după) fosfaturia, coeficientul reabsorbției $PO_4$, raportul urinar $PO_4$/creatinină și calcemia.

*Rezultatele probei :* în caz de răspuns tubular la PTH se asistă la o scădere semnificativă a fosfaturiei, creșterea reabsorbției fosfaților raportată la FGR, scăderea raportului urinar $PO_4$/creatinină.

*Valoarea probei* constă în faptul că permite eliminarea unui deficit al secreției PTH în cazul unui Tm $PO_4$ scăzut. Nu constituie o metodă de explorare de rutină.

### 1.3.4.2. METODE CARE APRECIAZĂ ROLUL RINICHIULUI CA ORGAN DE REGLARE A UNOR HOMEOSTAZII ALE ORGANISMULUI

1. *Proba de conservare a $Na^+$.* Sodiul este supus la nivel renal, la manipulări complexe (filtrare, reabsorbție) integrate în economia organismului prin mecanisme de reglare. O apreciere de ansamblu a rolului rinichiului în metabolismul sodiului se realizează prin *proba de conservare a $Na^+$.*

*Principiul metodei* constă în urmărirea balanței sodiului (ieșirile) în condițiile unui aport redus de sodiu și eficacitatea mecanismelor de control antinatriuretice.

*Tehnica.* Proba necesită un control dietetic riguros. Timp de 5 zile bolnavul primește un aport fix de sodiu, variabil cu vîrsta, care să fie cît mai apropiat de nivelul vîrstei. Se practică apoi restricție sodată timp de 6 zile : aport total în jur de 0,3 mEq/kg/24 ore, estimat cît mai corect. Se strîng urinile pe 24 ore pentru ionogramă urinară, iar în plasmă se cercetează zilnic : $Na^+$, C—, osmolaritatea. Excreția urinară a $Na^+$ se exprimă în mEq/24 ore.

*Rezultatul.* În mod normal, natriureza copiilor devine inferioară aporturilor de $Na^+$ din a 4-a — a 5-a zi de restricție sodată („rinichiul economisește $Na^+$“). Pentru a se cerceta rolul mecanismelor reglatoare umorale, înainte și în a 6-a zi a restricției sodate se poate doza tetrahidroaldosteronul.

*Observații.* În timpul restricției sodate, se urmăresc greutatea corporală și TA de mai multe ori pe zi ; în cazul pierderilor „obligatorii“ renale crescute de $Na^+$ există riscul deshidratării și hipovolemiei !

2. *Proba de conservare a* $K^+$. Și manipularea $K^+$ la nivel renal este complexă (filtrare, reabsorbție și secreție tubulară), aprecierea balanței $K^+$ fiind un indiciu asupra modului în care acționează rinichiul și mecanismele reglatoare supraordonate (hormonale).

*Principiul probei* este asemănător cu cel al probei de conservare a $Na^+$ : în condițiile unui aport limitat de $K^+$, rinichiul normal „economisește", $K^+$ și excreția urinară a $K^+$ este diminuată.

*Tehnica.* Restricția de $K^+$ este precedată de o perioadă de aport de $K^+$ normal controlat, timp de 5 zile (3—4 mEq/kg). Privarea alimentară este înlocuită cu administrarea rășinilor schimbătoare de ioni : 1 g/kg/zi în 2 prize, timp de 5—6 zile. Urinile se recoltează zilnic (cantitatea pe 24 ore) pentru ionogramă ; zilnic se dozează în plasmă $K^+$, $Na^+$, $HCO_3^-$. Eliminarea urinară de $K^+$ se exprimă în mEq/24 ore.

*Rezultate :* în mod normal, kaliureza scade sub 0,5 mEq/kg/zi din a 2-a — a 3-a zi a probei.

*Observații.* Nu se practică în caz de hipokaliemie avansată !

3. *Proba de acidifiere.* Intervenția complexă a rinichiului în echilibrul acidobazic al organismului este testată prin urmărirea răspunsului renal la încărcarea cu acizi.

*Principiu.* De obicei se practică *probele scurte de acidifiere*, folosind fie $NH_4Cl$ administrată *per os* (sau pe sondă endogastrică datorită gustului dezagreabil) sau administrarea în perfuzie endovenoasă de clorhidrat de arginină. Se urmăresc efectele asupra parametrilor urinari și sanguini ai EAB după această încărcare cu acizi.

*Tehnica* (8). Se recoltează urina și se studiază parametrii sanguini ai EAB (prin micrometoda Astrup) în cele 12 ore care preced încărcarea acidă. Se administrează apoi 0,10 g/kg clorură de amoniu, într-o poțiune puternic aromatizată (sau pe sondă endogastrică), într-un interval de 1/2 oră. Timp de 6—12 ore după încărcare, se recoltează fiecare micțiune și se urmăresc : volumul urinar, pH-ul urinar la fiecare emisie, aciditatea titrabilă, amoniacul urinar și $Co_2$ urinar, comparînd cu valorile anterioare. Se determină de asemenea, comparativ, în acest interval, parametrii sanguini ai EAB prin micrometoda ASTRUP.

*Rezultate.* Valorile normale medii ale excreției de $H^+$* sînt de 54 $\mu$Eq/min/m$^2$ (20,6—120 $\mu$Eq/min/m$^2$). Valori mai mici de 20—30 $\mu$Eq/min/m$^2$ sînt expresia unui deficit în eliminarea $H^+$.

*Observații.* Deși, în general indicativă, proba nu reprezintă o explorare teoretic adecvată eliminării renale a hidrogen-ionilor (de exemplu eliminarea maximă a $NH^+_4$ urinar în condiții de acidoză se realizează doar după 2—3 zile, motive pentru care a fost imaginată o probă „prelungită" de încărcare cu clorură de amoniu, mai laborioasă însă). De asemenea, proba nu poate fi practicată în acidozele renale importante, cînd se pot urmări alți parametri (vezi mai jos).

3a. *Determinarea pragului renal pentru bicarbonați :* se poate folosi în condiții de acidoză ca un parametru al contribuției rinichiului în reglarea SAB (vezi mai sus). El permite diferențierea între ATR (acidozele tubulare renale) proximale și distale : găsirea unui prag renal scăzut al bicarbonaților fiind un indiciu al ATR proximale.

---

* Excreția totală $H^+$=aciditate titrabilă urinară+amoniac urinar+$CO_2$ urinar.

3b. *Corelația între pH-ul sanguin și pH-ul urinar în condiții de acidoză :* incapacitatea rinichiului de a scădea pH-ul urinar sub 6,0, în condițiile unei acidoze sistemice este cel mai bun indiciu de laborator în ATR distală (Rodriguez-Soriano și colab.).

3c. Alte mecanisme de care depinde în mod normal intervenția rinichiului în reglarea EAB, dar care nu se testează în mod curent, sînt : a) *explorarea acceptorilor urinari de $H^+$* (tampoanele urinare) prin *testul de încărcare cu fosfat dibazic.* Fosfatul dibazic de sodiu este și el un tampon urinar : în cazul unei acidoze datorate secreției normale a $H^+$ și unui deficit al tampoanelor urinare, administrarea sa i.v. și apariția în urină duc la creșterea acidității titrabile și amoniuriei și la scăderea pH urinar. În cazul invers (tampoane urinare normale, dar deficit al secreției tubulare distale a $H^+$), pH-ul urinar rămîne alcalin, deși aciditatea titrabilă și amoniuria cresc ; b) *mecanismul enzimatic al anhidrazei carbonice,* cu rol important în secreția $H^+$ și reabsorbția bicarbonaților, *se testează prin blocarea enzimatică cu acetazolamidă.*

4. *Proba care apreciază rolul rinichiului în manipularea apei și solviților* (proba de diluție și concentrație). Rolul complex al rinichiului în eliminarea solviților și manipularea concomitentă a apei în vederea asigurării echilibrului osmotic al SEC se apreciază prin mai multe probe.

4a. *Densitățile urinare fracționate* (proba Zimnițki). În condițiile unui aport hidric și de solviți normali, se colectează în decurs de 24 ore toate probele de urină, notîndu-se volumul și măsurîndu-se densitatea urinară. În mod normal, 2 parametri definesc o funcție renală normală : a) găsirea unei densități urinare (în urina spontan emisă) de minimum 1 025, traducînd o capacitate de concentrare normală ; b) găsirea unui interval de variație (între 1 002—1 004 și 1 025—1 030), ceea ce traduce o suplețe funcțională normală a rinichiului.

4b. *Proba de diluție și concentrație (Volhard)*

*Principiul* constă în aprecierea densităților urinare în cursul încărcării și deprivării de lichide.

*Tehnica.* Proba se începe la ora 8,00 dimineața prin administrarea de lichide (ceai, apă, în general soluții hipotone), în următoarele cantități : 1—5 ani ; 25—30 ml/kg ; 5—10 ani : 20—25 ml/kg ; peste 10 ani : 20 ml/kg.

Se colectează prize de urină din 1/2 în 1/2 oră în primele 4 ore după administrarea de lichide, măsurîndu-se volumul micțiunilor și densitatea urinară. Din momentul administrării lichidelor, bolnavul este supus la o deprivare de apă de 12 ore. Micțiunile se colectează la intervale orare timp de 8 ore, în continuarea primelor 4 ore, consemnîndu-se de asemenea volumul și densitatea urinară.

*Valorile normale.* În primele 4 ore după administrarea de lichide, volumul urinar depășește cantitatea de lichide ingerate, iar densitatea urinară coboară cel puțin la 1 004—1 005. În următoarele 8 ore, densitatea urinară trebuie să crească la cel puțin 1 025 în una din micțiuni.

*Observații :* a) proba este contraindicată în caz de stări febrile, hipertensiune arterială, insuficiență renală cronică în stadiu avansat ; b) rezultatele sînt neconcordante în caz de edeme și insuficiență cardiacă.

4c. *Proba de concentrație prin restricție hidrică* (M. Broyer) are avantajul că măsoară aspectul funcțional cel mai important (conservarea apei, concentrarea solviților) pe care o măsoară mai adecvat, prin aprecierea osmolarității urinare.

*Tehnica.* Proba începe în cursul serii, la ora 17,00 din care moment se suprimă băuturile și orice alimentație lichidă. În dimineața zilei următoare, la ora 4,00, bolnavul își golește vezica și urina se aruncă. La ora 8,00 bolnavul urinează din nou, urina se recoltează în flacon închis, fiind dusă rapid la laborator pentru determinarea osmolarității (și eventual și a densității urinare). Dacă bolnavul nu urinează la ora 8,00, se prelungește proba încă 2—3 ore, fără administrare de lichide, pînă la prima micțiune spontană, cu care se procedează ca mai sus.

*La sugari.* Se colectează urinile cu un dispozitiv de colectare (sac colector) prevăzut cu posibilități de transvazare. Urina de la ora 4,00 se aruncă, apoi se identifică și se colectează în recipiente distincte urina pînă la ora 8,00 sau mai mult, dacă n-a urinat spontan. Pentru realizarea deprivării de lichide, la ultimele 2 mese din cursul serii se administrează aceeași cantitate de praf de lapte, dar dizolvat în 1/2 din cantitatea de apă obișnuită.

*Rezultate.* Valorile normale ale osmolarității urinare maxime sînt în Osm/l : pentru 0—1 an : 744 (384—1 120) ; pentru 1—2 ani : 718 (456—960) ; pentru 2—5 ani : 847 (726—1 016) ; pentru 5—10 ani : 864 (735—991) ; pentru 10—15 ani : 866 (513—1 236).

Variațiile normale ale osmolarității urinare sînt între 50 Osm/l—1400 Osm/l.

*Observații.* În caz de poliurie importantă, este preferabil ca proba să se desfășoare în cursul zilei. Bolnavul va fi supravegheat atent : TA orar, greutatea corporală și temperatura la 2 ore ; orice modificare importantă a acestor parametri impune oprirea probei.

4d. *Proba de concentrație prin administrarea pitresinei.* Testează răspunsul tubilor colectori și TCD, care sub acțiunea pitresinei permit o reabsorbție finală maximă a apei și deci a unei osmolarități urinare maxime.

După Royer, *tehnica* constă în injectarea *pitresine tannate oil,* în doză cotidiană de 1 u/an de vîrstă pînă la maximum 10 u/zi, timp de 3 zile consecutiv. Se urmăresc debitul urinar, osmolaritatea urinară, *clearance*-ul apei libere și raportul osmolar urină/plasmă.

*Rezultate.* În caz de răspuns normal diureza scade, osmolaritatea urinară atinge valorile maxime pentru vîrstă, *clearance*-ul apei libere scade iar raportul osmolar urină/plasmă crește. Proba are valoare îndeosebi în diagnosticul diferențial al diabetului insipid (hipofizar sau nefrogen), poate fi folosită însă și pentru testarea capacității de concentrare a rinichiului normal.

*Calculul clearance-ului apei libere. Clearance*-ul apei libere este definit drept cantitatea de apă care trebuie extrasă sau adăugată urinii pentru ca osmolaritatea să fie egală cu cea a plasmei.

$$\boxed{C_{H_2O}\ (\text{ml/min}) = \text{Vu} - \text{Cosm.}}$$

unde :

Cosm = *clearance* osmolar sau cantitatea de apă necesară eliminării de către rinichi a substanțelor solvite în urină și care se calculează conform formulei :

$$\boxed{\text{Cosm}\ (\text{ml/min}) = \frac{\text{Uosm} \times \text{Vu}}{\text{Posm}}}$$

Vu=volumul urinar ;
Uosm=osmolaritatea urinii ;
Posm=osmolaritatea plasmei.

În caz de urină hipotonă, *clearance*-ul apei libere este pozitiv ; în condițiile unei hiperosmolarități urinare el este negativ.

## 1.3.5. EXPLORAREA RADIOLOGICĂ A RINICHIULUI ȘI A CĂILOR URINARE

De o deosebită valoare pentru diagnosticul — îndeosebi anatomic, dar și funcțional — al afecțiunilor renale și ale căilor urinare s-a dovedit a fi și explorarea radiologică. Dispunem în prezent de mai multe metode, cu indicații și limite specifice.

### 1.3.5.1. UROGRAFIA ENDOVENOASĂ

Constituie principala metodă de investigație radiografică a rinichiului și căilor urinare. Necesită o cooperare strînsă între radiolog și pediatru pentru a obține maximum de informații cu riscul cel mai mic de iradiere pentru bolnav. În scopul obținerii unor imagini radiologice de bună calitate și îndepărtării unor false rezultate patologice, trebuie avute în vedere următoarele : a) folosirea unui timp de expunere foarte scurt care să permită minimalizarea efectului negativ al mișcărilor asupra calității filmului ; b) utilizarea unui colimator adecvat, care să limiteze iradierea porțiunilor limitrofe aparatului explorat ; c) întrebuințarea unui sistem adecvat de imobilizare la copilul mic (saci de nisip, benzi de plastic etc.).

Protejarea gonadelor are o mare valoare, îndeosebi la băieți, unde este posibilă din punct de vedere tehnic, fără a dăuna calității explorării. Maximum de informație se obține folosind un sistem de scopie cu amplificarea imaginilor, care pe lîngă avantajul unei urmăriri dinamice a aspectelor funcționale la nivelul căilor urinare, permite și limitarea iradierii. Unele avantaje le are și urotomografia (vezi mai jos).

*Pregătirea bolnavului* este un aspect de mare importanță în explorarea radiologică a rinichiului și căilor urinare la copil : a) la copilul trecut de 1 an, este util un regim alimentar cu restricția lichidelor*, îndepărtarea alimentelor ce fermentează (dulciuri, făinoase, cartofi), compus în special din carne (grătar), brînză de vaci, ou și pîine prăjită**. În noaptea ce precede explorarea, este contraindicată ingestia lichidelor. În seara zilei ce precede și în dimineața zilei în care se practică urografia se realizează golirea colonului (clismă evacuatoare cu soluție fiziologică, călduță) ; b) la sugar nu este permisă deshidratarea și nici nu se pot opera alte schimbări ale regimului alimentar fără risc. Examenul se va practica la 3—4 ore de la ultima masă, pentru a îndepărta riscul vărsăturilor.

*Substanța de contrast* folosită este Odistonul$^{(R)}$ (amidotriazotat methylglucamine, Renografin 60$^{(R)}$, Urografin$^{(R)}$) în soluție 75%. Ea se excretă primar prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Produce creșterea osmolarității și diureză osmotică, în special la sugar (atenție la sugarul deshidratat sau la bolnavii cu insuficiență cardiacă !).

---

* Se favorizează concentrația substanței de contrast în căile excretorii.
** Se îndepărtează formarea în exces de gaze, care perturbă examenul.

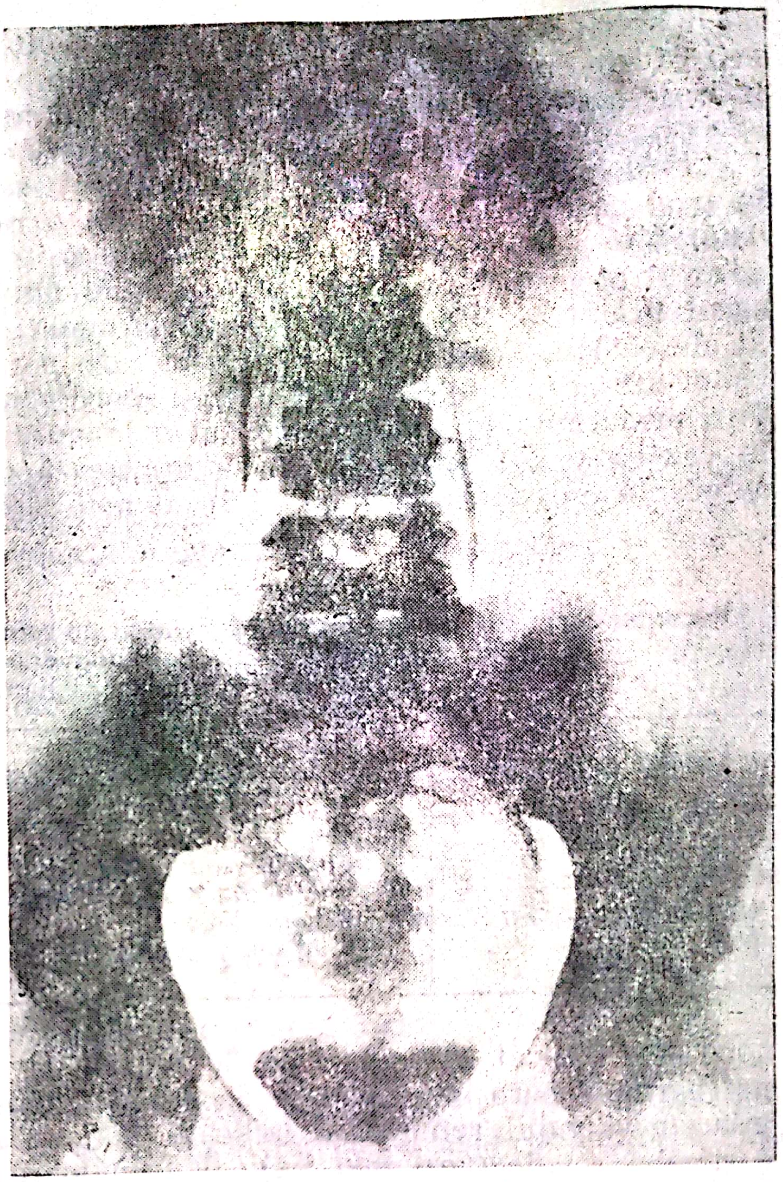


*Fig. 1.17.* Urografie endovenoasă — imagine normală (colecția dr. I. Balaban).

Reacțiile secundare produse de administrarea Odistonului constau în : a) greață, senzații de căldură, amețeli, cel mai adesea tranzitorii și de scurtă durată. Nu necesită tratament. Sînt cele mai frecvente ; b) reacții anafilactice severe (șocul anafilactic, care poate conduce la deces). Frecvența lor este relativ mică (1/50 000—1/100 000 la adult, probabil și mai rare la copil). Pentru îndepărtarea lor se recomandă administrarea i.v. a unei doze test de 1 ml substanță și urmărirea comportamentului copilului timp de 2—3 minute, după care se injectează restul dozei și este indicat să avem la îndemînă mijloacele terapeutice necesare intervenției de urgență într-un șoc anafilactic (adrenalină 1‰, calciu gluconic sol. 10%, hemisuccinat de hidrocortizon, sursă de oxigen, resuscitator pe mască de tip AMBU$^{(R)}$).

*Contraindicațiile* metodei constau în : a) stări de deshidratare, șoc, insuficiență cardiacă, îndeosebi la sugar ; b) reacții alergice anterioare la produși iodați ; c) grade avansate de insuficiență renală ($N_2$ neproteic sanguin peste 80 mg%). Gradele mai puțin severe de insuficiență renală acută nu mai constituie în prezent contraindicații, ci necesită adaptări ale tehnicii standard (doze mari de substanță radioopacă* administrate în perfuzie endovenoasă ; executarea de filme precoce și la intervale mai mari de la injecție decît în mod normal — 30 min. — 60 min. — 120 min., excepțional 360 min, utilizarea, cînd este necesară, a urotomografiei).

*Principalii timpi ai urografiei endovenoase :* 1. la bolnavul pregătit în mod corespunzător, se practică inițial o radiografie renală (abdominală) fără substanță de contrast. Ea permite aprecierea : caracterului adecvat al pregătirii colonului, existenței unui calcul radioopac, a unor corpi străini radioopaci intravezicali, a unor tumori ca și a unor anomalii ale coloanei vertebrale și sacrului care pot avea relație cu afecțiunea căilor urinare ; 2. se creează o cale de abord venos** ; 3. se injectează doza-test, urmărindu-se comportamentul bolnavului timp de 2—3 minute ; 4. în caz că testul este negativ, se injectează cantitățile recomandate de substanță de contrast (tabelul 1.5) cît mai rapid posibil ; 5. prima expunere este indicat să se facă la 30 sec. de la administrare, obținîndu-se nefrograma, care se datorește distribuției substanței de contrast în capilarele și tubii renali. Dă indicații majore asupra mărimii și formei corticalei renale (vezi mai jos) ; 6. următoarea expunere se practică la 5 minute de la injectarea substanței de contrast, obținîndu-se informații asupra rinichiului, bazinetului și ureterelor ; 7. expunerea ultimă (la 15—20 minute), îndeosebi dacă bolnavul se află în decubit ventral, aduce informații în plus legate de uretere și vezica urinară.

*Tabelul 1.5*

**Recomandări pentru cantitățile de substanță de contrast (Odiston$^{R}$, Urografin$^{R}$) în practicarea urografiei endovenoase la copil**

(după J. P. Kuhn, E. Afshani (10)

| *Greutate corporală* | *Cantități de administrat (ml/kg din soluția 75%)* |
|---|---|
| 0— 5 kg | 3 ml/kg (maximum 15 ml) |
| 5—15 kg | 2 ml/kg (doza minimă 15 ml) |
| 15—30 kg | 30 ml (doză totală !) |
| peste 30 kg | 1 ml/kg (doză maximă 60 ml !) |

*Valoarea urografiei endovenoase :* a) dă informații asupra mărimii, formei și sediului rinichilor ; b) indică prezența sau absența funcției renale („rinichiul mut urografic") ; c) permite aprecieri asupra unor anomalii anatomice ale rinichiului și căilor urinare de la nivelul vezicii urinare pînă la calice ; d) permite calcularea grosimii corticalei renale și regularității suprafeței renale ; e) dă unele indicații privind funcționalitatea căilor urinare excretorii (îndeosebi a ureterelor și vezicii urinare) ; f) evidențiază calculii radiotransparenți.

*Limitele urografiei endovenoase* sînt legate de informațiile incomplete furnizate cu privire la morfologia și funcționalitatea vezicii urinare și ureterului și, îndeosebi, faptul că nu vizualizează refluxul vezico-ureteral. În aceste situații, uretrocistografia micțională este superioară.

---

* 1/3—1/2 din dozele adultului (A. Sigel, 1971).

** La sugar și copilul mic se introduce un Epiflex într-o venă periferică și se imobilizează adecvat membrul abordat.

*Modificări ale tehnicii urografiei standard*: 1. folosirea în caz de insuficiență renală a unor doze mari (administrate repetat sau — mai bine — în perfuzie endovenoasă), a unei tehnici de urotomografie* și a unor clișee întîrziate, cînd substanța de contrast nu se elimină sau nu este bine concentrată pe clișeu la 10 minute ; 2. asocierea cu cavografia în caz de tumoare renală, în care se obțin indicații suplimentare în legătură cu o posibilă compresie sau deplasare a venei cave inferioare.

### 1.3.5.2. PIELOGRAFIA ASCENDENTĂ

Folosită pe larg altădată, îndeosebi în explorarea urologică la copil, indicațiile sale sînt în prezent restrînse, datorită dificultăților de tehnică : se practică sub anestezie generală ; necesită cateterizare separată a celor două uretere.

Furnizează detalii morfologice mai bune referitor la sistemul caliceal și bazinet, dar nu dă informații asupra cortexului renal sau funcției renale. Este o metodă cu indicații limitate, speciale.

### 1.3.5.3. AORTOGRAFIA ȘI ANGIOGRAFIA RENALĂ SELECTIVĂ

Sînt metodele care necesită cateterism arterial și condiții tehnice deosebite de practicare. Indicația lor este limitată la : suspiciunile de hipertensiune renovasculară** ; tumorile renale ; traumatismele renale ; suspiciunea de hidronefroză segmentară (fig. 1.18).

### 1.3.5.4. URETROCISTOGRAFIA MICȚIONALĂ (UCM)

Constituie o metodă de o deosebită importanță în explorarea radiologică a tractului urinar la copil ; practicarea sa este obligatorie cînd trebuie să îndepărtăm o afecțiune a vezicii urinare, uretrei sau posibilitatea unui reflux vezico-ureteral.

*Tehnica uretrocistografiei micționale*. Bolnavul nu necesită o pregătire deosebită ; la copilul mare este importantă pregătirea psihologică (i se explică copilului tehnica, se urmăretșe obținerea cooperării).

Copilul mic și sugarul este imobilizat în poziție dorsală ; copilul mare poate sta în decubit dorsal sau lateral pe masa de examinare. Se execută cateterizarea vezicii urinare (cel mai bine cu sondă uretrală cu balonet sau tuburi de plastic moi pentru gavaj Charière nr. 5—8), în condiții de strictă asepsie : toaletă cu apă si săpun, folosind comprese sterile și apă distilată sterilă a regiunii vezicale, spălături cu o soluție slab antiseptică ($KMnO_4$ 1/5 000—1 10 000, Zephirol etc.).

---

* Urotomografia se poate executa cel mai bine la copilul mare, care-și poate ține respirația. Dezavantaj : dozele mai mari de substanță de contrast și durata mai mare a expunerii.

** În caz de suspiciune de hipertensiune renovasculară, o modificare a tehnicii urografiei excretorii „clasice" s-a dovedit deosebit de utilă — este vorba de urografia cu secvențe rapide în primele 5 minute de la injectarea substanței de contrast. Nefrograma și acumularea caliceală a substanței de contrast sînt mai slabe de partea rinichiului cu obstrucție arterială.

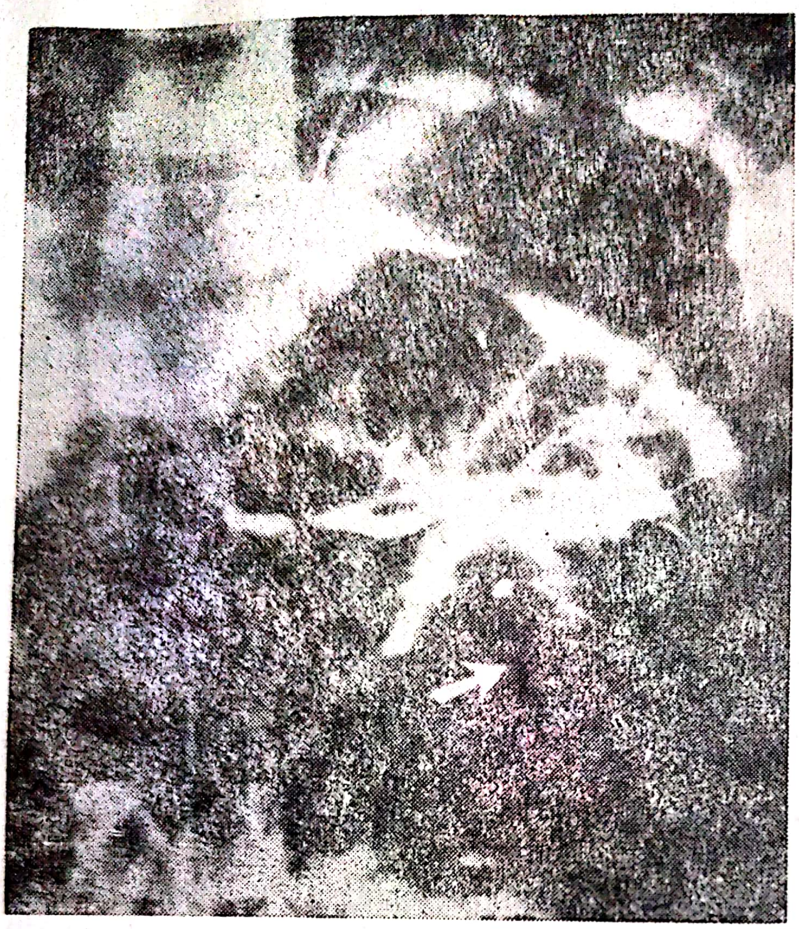


*Fig. 1.18.* Arteriografie renală selectivă demonstrînd prezența unui vas arterial tumoral unic la nivelul polului inferior al rinichiului stîng (vezi săgeata), confirmînd etiologia neoplazică a unei mase tumorale abdominale palpabile.

În momentul cateterizării vezicii urinare se recoltează o probă de urină pentru examenul urinii vezicale și urocultură. Se practică apoi drenajul urinii vezicale. Sonda de cateterizare este conectată apoi la un sistem de robinet cu 3 căi și la un flacon de substanță de contrast (Odiston $^{(R)}$ sol. 30%, diluat cu o cantitate egală de apă distilată, sterilă, înainte de probă și încălzită la temperatura corpului; capacitatea flaconului* este de cca 250 ml). Flaconul este suspendat la aproximativ 50—75 cm deasupra mesei de examinat. Se practică apoi umplerea vezicii cu substanță de contrast, prin gravitate. Este necesară, în general, dotarea cu mijloace tehnice speciale pentru a putea executa o UCM de bună calitate: intensificator de imagine, monitorizare continuă pe ecran TV, eventual posibilități de înregistrare continuă pe bandă video. Pe parcursul umplerii vezicale (care se face în etape de cîte 40—50 ml) este indicată urmărirea scopică pentru depistarea unui reflux vezicoureteral precoce. Anterior umplerii complete, se face o înregistrare grafică — în absența posibilităților de înregistrare video — de față și de profil sau oblic (85%).

Umplerea completă a vezicii este momentul cînd se recomandă bolnavului să înceapă micțiunea**; posibilitățile de a aprecia umplerea completă sînt următoarele: bolnavul are senzația imperioasă de micțiune; substanța de contrast se oprește să curgă sub acțiunea gravitației; apare dorsiflexia plantară; conturul vezicii urinare este rotund; canalul trigonal devine conic.

În acest moment, masa se înclină ușor în partea în care se găsesc membrele inferioare; se retrage sonda; băiatul urinează într-un recipient de sticlă, fetița într-o tăviță renală, avînd un tampon de vată steril plasat între labiile mari, pentru a preveni refluxul vaginal al substanței de contrast. Se indică practicarea unor

---

* Care trebuie să fie steril!

** În cazul în care micțiunea nu se declanșează spontan sau o dată cu extragerea cateterului vezical, sînt indicate: aplicarea unui jet de apă caldă pe perineu, fricție cu alcool a peretelui abdominal anterior. Nu se reușește întotdeauna cooperarea copilului.

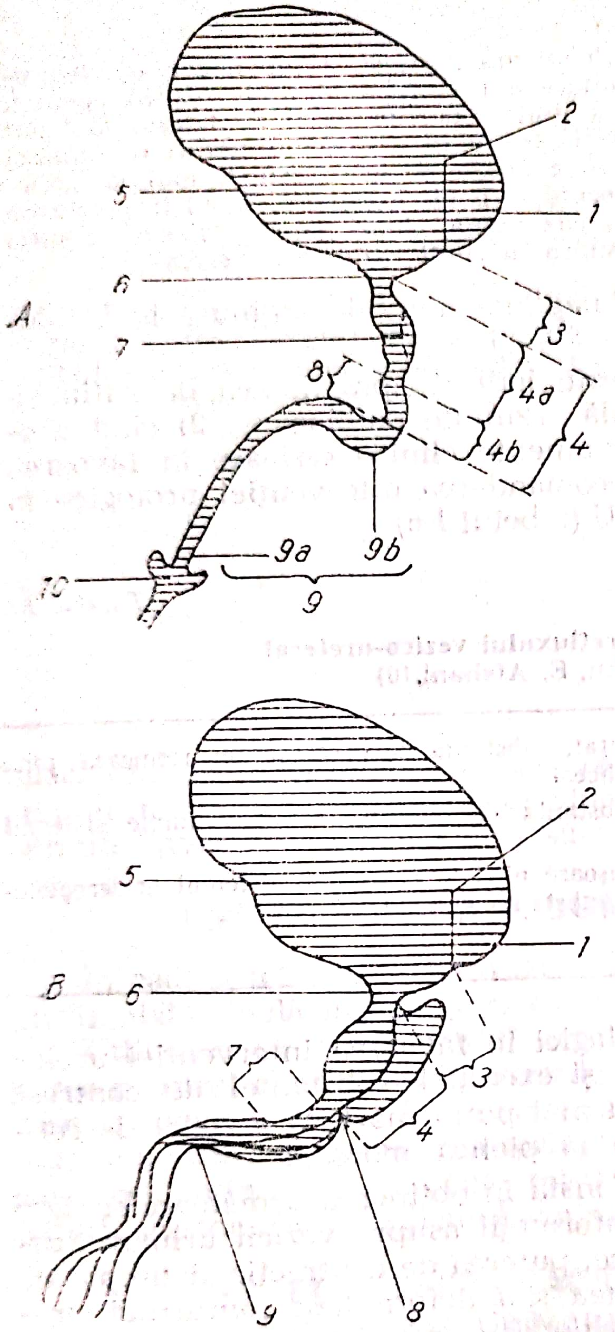


*Fig.* 1.19. Uretrocistografie micțională normală :

*A* la băiat :

1 — Partea inferioară a vezicii ; 2 — Pliu interureteral ; 3 — Trigon ; 4 — Uretra posterioară : a — uretra prostatică, b — uretra membranoasă ; 5 — Impresiunea osoasă pubiană ; 6 — Col vezical ; 7 — Verum montanum ; 8 — Sfincter extern ; 9 — Uretra anterioară : a) fosa naviculară, b) bulb uretral ; 10 — Sac prepuțial.

*B* La fetiță :

1 — Partea inferioară a vezicii ; 2 — Pliu interureteral ; 3 — Trigon ; 4 — Uretra ; 5 — Impresiunea osului pubian ; 6 — Col vezical ; 7 — Sfincter extern ; 8 — Meat uretral ; 9 — Flux urinar între marile labii.

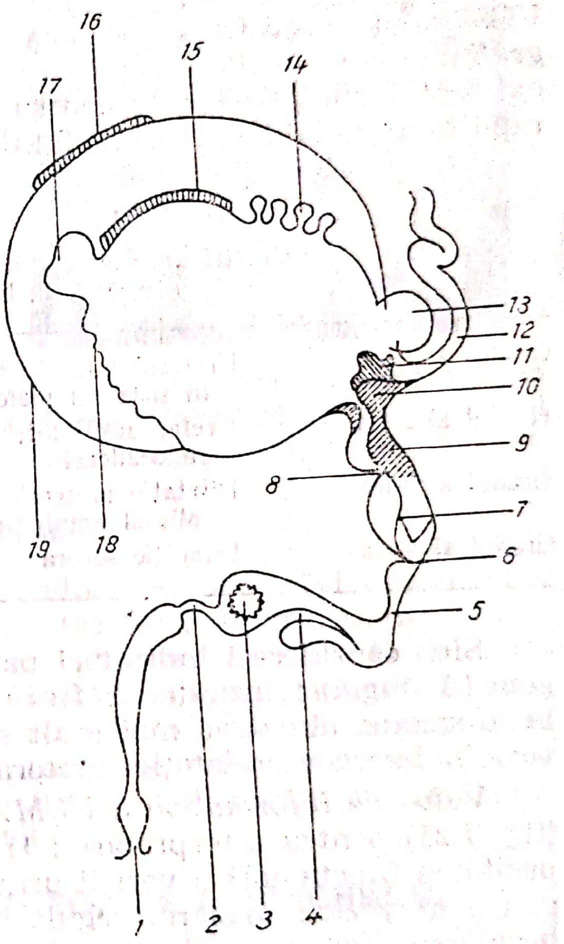


*Fig.* 1.20. Aspecte patologice ale cistouretrografiei micționale (schematic) :
1 — Stenoza meatului urinar ; 2 — Stricturi uretrale ; 3 — Calcul uretral ; 4 — Diverticul uretral ; 5 — Spasm pe sfincter extern ; 6 — Stenoza uretrală printr-o diafragmă ; 7 — Valve uretrale congenitale ; 8 — Pliu mucos anterior de uretra prostatică ; 9 — Hipertrofie de *verum montanum ;* 10 — Stenoza de col vezical ; 11 — Sarcom de sinus urogenital ; 12 — Reflux vezicoureteral ; 13 — Diverticul vezical juxtaostial ; 14 — Pseudodiverticuli ; 15 — Epanșament vezical ; 16 — Perete vezical subțiat ; 17 — Diverticul uracal ; 18 — Aspect dințat al mucoasei în caz de cistită ; 19 — Mega cistis.

radiografii la începutul micțiunii, la mijlocul micțiunii și la finele acesteia (expunerile vor fi centrate pe zona de implantare a ureterelor și colul vezical; pentru a putea urmări extremitatea proximală a uretrei poziția va fi de lateral la băiat și oblic la fetiță). În cazul existenței RVU (refluxului vezico-ureteral) se notează cantitatea de lichid introdusă la care acesta apare, se urmărește timpul de golire al refluxului, la finele micțiunii se execută o nouă expunere, întrucît porțiunea terminală a ureterelor se vede în acest caz numai după golirea vezicii. Această ultimă expunere dă și unele indicații asupra mărimii reziduului vezical.

Figurile 1.19 și 1.20 prezintă imaginile normale obținute la U.C.M. și principalele aspecte patologice.

*Indicațiile UCM la copil:* 1) este indicată practicarea de rutină a UCM cînd urografia endovenoasă dă rezultate patologice; 2) cînd urografia este normală dacă există argumente clinice serioase în favoarea existenței unui RVU; 3) pentru recomandarea intervenției urologice în raport cu gradul de severitate al RVU (tabelul 1.6).

*Tabelul 1.6*

**Clasificarea severității refluxului vezico-ureteral**
(după J. P. Kuhn, E. Afshani,10)

| | |
|---|---|
| Gradul 1 | Ureterul nu este dilatat, substanța de contrast nu refluează pînă în sistemul pielocaliceal |
| Gradul al 2-lea | Ureter nedilatat, substanța de contrast refluată umple sistemul pielocaliceal |
| Gradul al 3-lea | Dilatație ureterală ușoară pînă la moderată, sistemul ureteropielocaliceal umplut cu substanța de contrast refluată |
| Gradul al 4-lea | Dilatație severă |

Sînt considerați indicatori patologici în favoarea intervenției urologice (A. Sigel): întîrzierea filtrării și excreției substanței de contrast la urografie, alterarea mai mult sau mai puțin marcată a zonei de contact pielorenale, dilatație ureterală și pielică marcată.

*Valoarea informativă a UCM.* Constă în obținerea următoarelor date (fig. 1.21) pentru interpretare: 1) informații asupra vezicii urinare: capacitatea funcțională a vezicii urinare, puterea de contracție și timpul de golire al vezicii urinare, regularitatea sau deformarea conturului, trabecularea, formarea de pseudodiverticuli, contractura colului vezical, prezența sau absența reziduului vezical; 2) informații asupra uretrei și colului vezical (cauzele de obstrucție infravezicală a tractului urinar la copil): valve sau stenoze ale uretrei proximale, stenoza segmentelor uretrale distale (la fetiță), stenoza meatală (la băieți), diverticulii uretrali, dilatația congenitală a uretrei mijlocii la fetițe etc.; 3) indicații asupra RVU: prezența sa, caracterul continuu sau intermitent (micțional), intensitatea sa, prezența concomitentă a altor anomalii asociate RVU (obstrucția infravezicală).

*Modificările tehnicii clasice a UCM:* 1) executarea UCM la finele urografiei endovenoase, fără a mai fi necesară practicarea cateterizării vezicale. Este o tehnică mai greoaie, micțiunea nu se declanșează rapid (la copilul mic și sugar este obligatorie dotarea cu un aparat ce declanșează expunerea în momentul micțiunii), imobilizează timp îndelungat

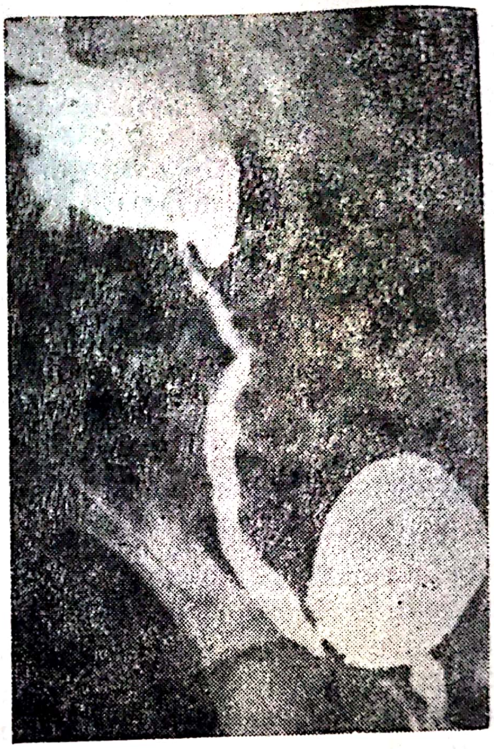


*Fig. 1.21.* Uretro-cistografie micțională. Reflux vezico-ureteral drept. Ureterohidronefroză secundară.

aparatura de radiologie ; 2) asocierea UCM cu explorări complexe ale actului micțiunii (cistometria funcțională, înregistrări EMG, vezi mai jos) permite investigarea în condiții superioare a enurezisului la copil.

### 1.3.6. ECOGRAFIA ABDOMINALĂ

În cadrul tehnicilor neinvazive de studiu ale aparatului urinar, ecografia abdominală începe să-și cîștige un loc tot mai important.

Utilitatea sa în momentul actual rezidă îndeosebi în : 1) determinarea mărimii rinichiului în cazurile de insuficiență renală acută la nou-născut, sugar și copil ; 2) determinarea sediului și mărimii unui rinichi mut urografic ; 3) depistarea leziunilor tumorale renale care au dimensiuni cel puțin egale sau mai mari de 2 cm în diametru și precizarea naturii acestora (solidă, chistică sau mixtă).

### 1.3.7. EXPLORAREA RADIOIZOTOPICĂ A RINICHIULUI ȘI CĂILOR URINARE

În prezent se folosesc două mari categorii de tehnici radioizotopice de explorare renală :

*Nefroscintigrama,* care dă indicații îndeosebi morfologice.

*Nefrograma izotopică,* care permite aprecieri importante asupra funcționalității renale.

#### 1.3.7.1. NEFROSCINTIGRAMA

Constă în înregistrarea grafică a radioactivității cu ajutorul unui sistem de măsură adecvat plasat deasupra rinichiului și căilor urinare, după administrarea unei substanțe test. Activitatea se înscrie grafic sub forma unei fotoscintigrame sau a unei scintigrame color.

*Substanțele întrebuințate* sînt : a) Chlormerodryn $Hg^{197}$ sau b) Salyrgan $Hg^{203}$. Ele realizează un timp de staționare în rinichi suficient de îndelungat pentru a permite înregistrarea și au o eliminare biologică suficient de rapidă.

*Doza test și calea de administrare :* se administrează 1—2 $\mu C^{ie}$ /kg. Calea de administrare utilizată este cea intravenoasă.

*Tehnica :* se administrează doza-test cu adaos de teofilină 4 mg/kg i.v. După cca 15—30 min de la injecție bolnavul este plasat în decubit dorsal pe masa de examinare. Camera de înregistrare este situată deasupra regiunii lombare și e prevăzută cu un colimator cu distanța focală de 6—10 cm adîncime. Viteza de deplasare și scalele de măsură se aleg în funcție de maximumul de impulsuri măsurat și de mărimea activității în țesuturile extrarenale*.

Înregistrarea obținută se apreciază după următorii parametri : a) mărimea comparativă a rinichilor ; b) limitele față de țesuturile vecine ; c) intensitatea și omogenitatea fixării substanței radioactive.

*Valoarea tehnicii* constă în : a) depistarea unor anomalii constituționale renale : aplazia, hipoplazia, rinichiul în potcoavă, bifiditatea și duplicația, rinichiul ectopic ; b) demonstrarea unei neomogenități de fixare care traduce prezența unor chiste, a distrucției tisulare pielonefritice *(scarring)* sau a unei tumori ; c) observarea întîrzierii eliminării substanței în căile urinare cu lărgirea bazinetului (nefroscintigrama practicată la 16—24 ore arată o importantă activitate restantă) ; d) prezentarea lărgirii ureterelor în caz de ureterohidronefroză.

Principalul dezavantaj al metodei îl constituie riscul de iradiere : pentru Chlormerodryn $Hg^{197}$ acesta este de cca 600 mRad, iar pentru Salyrgan $Hg^{203}$ de 1 500 mRad !

Pentru aceste motive s-au dezvoltat tehnici care folosesc $I^{131}$ hipurat în doze de 3—5 $\mu$Cie/kg, administrat în perfuzie endovenoasă în interval de 15 minute.

### 1.3.7.2. NEFROGRAMA IZOTOPICĂ

Constă în înregistrarea continuă — cu ajutorul unor contoare de scintilație — a frecvenței impulsurilor radioactive asupra ambilor rinichi, din momentul injectării unei substanțe radioactive adecvat alese și pînă la 20—30 min. de la începutul probei. Valorile se înscriu pe 2 curbe, care sînt proporționale în ceea ce privește : amplitudinea maximă, forma, unghiurile pantelor și evoluția în timp, cu principalii parametri funcționali ai rinichiului : fluxul sanguin renal, faza secretorie tubulară și excreția urinei prin căile excretorii. Substanța întrebuințată în practica de rutină este ortoiodohipuratul $I^{131}$ sau $I^{125}$.

*Doza test și calea de administrare :* pentru copil se folosesc 0,2—0,5 $\mu$Cie/kg, injectat rapid, intravenos, în volum mic 0,2—0,3 ml.

*Tehnica.* Se asigură o stare de hidratare normală (5—10 ml lichide/kg administrate cu 30 minute înainte de începutul probei). Sugarul și copilul mic se plasează în decubit dorsal, cu un sistem de contenție, iar copilul mare în decubit ventral. Detectorul de radiații este situat la 1/2 distanței dintre rebordul costal și reperele osoase importante ale bazinului, în poziție superioară la sugarul și copilul mic, inferior la copilul mare, la ambele categorii în contact direct cu pielea. Se poate injecta intravenos o primă doză test, pentru depistarea situării maximumului de radiație, foarte important în caz de suspiciune de rinichi ectopic. În caz de situație normală, după administrarea rapidă a dozei test intravenos, se înregistrează continuu frecvența impulsurilor din momentul injectării și pînă la 20—30 minute de la finele injecției endovenoase. Rezultatele se înscriu grafic (automat) sub forma unor curbe, pe un sistem de coordonate ce notează frecvența impulsurilor în raport de timp (fig. 1.22).

---

* Diureticele mercuriale marcate cu Hg radioactiv utilizate se fixează electiv la nivelul celulelor tubulare renale ; de aici rezultă și riscul de iradiere renală.

Morfologic se descriu 3 faze caracteristice : a) vîrful inițial, la cca 30 sec. de la injectare, se datorește prezenței fluxului de sînge radioactiv în segmentul corporal acoperit de detector și care include : rinichi, țesuturile perirenale (musculatură, țesut adipos, piele) ca și preluării substanței radioactive de către rinichi. Se numește și *vîrful vascular* (X) și este în funcție de mărimea irigației renale ; b) *vîrful maxim*, realizat la aproximativ 3 min. de la injecție (Y), corespunde maximumului unităților funcționale secretorii în rinichi. Segmentul ce leagă punctul X de punctul Y este *curba corespunzătoare fazei secretorii* iar panta sa este o măsură semicantitativă a puterii secretorii a tubilor renali ; c) segmentul ce urmează punctul X este o curbă descrescîndă, aproximativ exponențială, reprezintă *faza excretorie* și corespunde părăsirii țesutului renal și bazinetului de către substanță prin căile urinare.

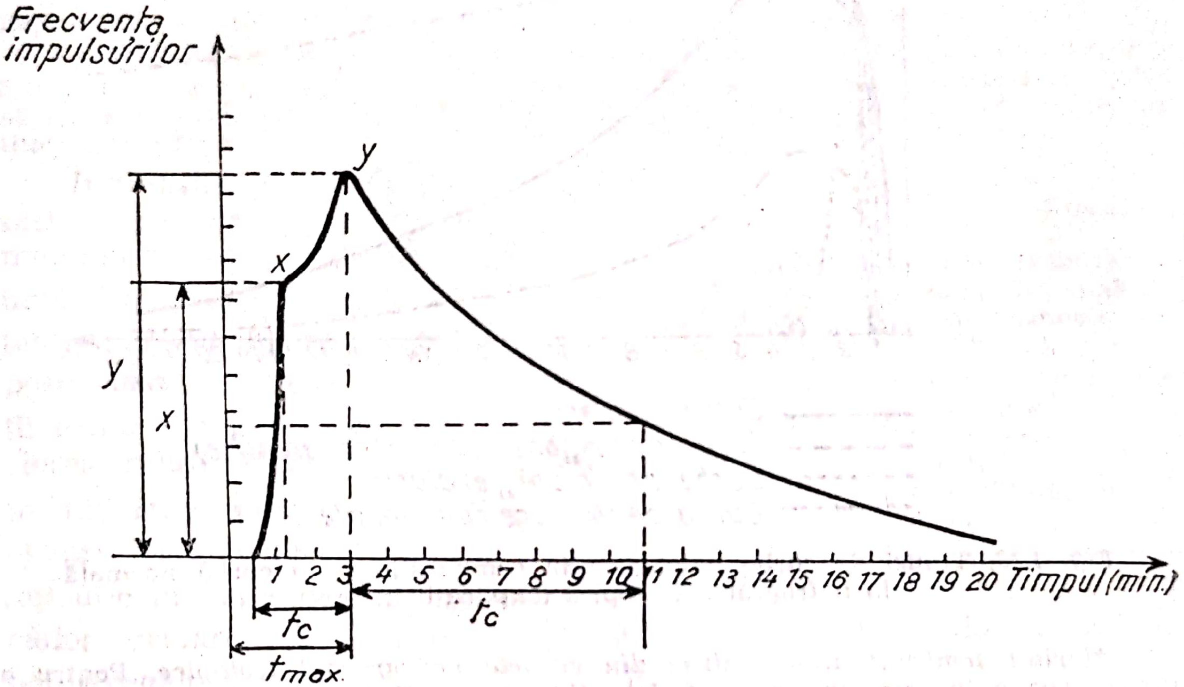


*Fig. 1.22.* Nefrograma izotopică normală (explicată în text).

Curbele renale se apreciază comparativ. Tipurile de curbe renale patologice sînt înfățișate în fig. 1.23.

*Principalele tipuri de curbe patologice la nefrograma izotopică* sînt :

a) Curba de tip obstructiv („de saturație"), caracterizată prin prezența normală a segmentelor de bază circulatorie și secretorie ; segmentul excretor este însă caracterizat printr-o pantă lentă, traducînd retenția substanței radioactive la nivelul pielonului. Se întîlnește în obstrucțiile recente ale căilor excretorii (ureter, obstacol vezical sau subvezical) și îndeosebi a celor superioare.

b) Curba de tip rinichi „exclus"*, datorată unor tulburări marcate de secreție renală, în cazurile în care funcția circulatorie și căile excretorii extrarenale sînt normale. Faza vasculară este normală, după care substanța de contrast dispare rapid, ea nesecretîndu-se la nivel renal și eliminîndu-se cu urina.

c) Curba de tip „limitare funcțională" urmează desenul curbei normale, dar la amplitudini mult mai mici decît normal, traducînd o insuficiență de irigație, de secreție și, deci, și o concentrare insuficientă în urină. Este frecvent întîlnită în pielonefrita cronică.

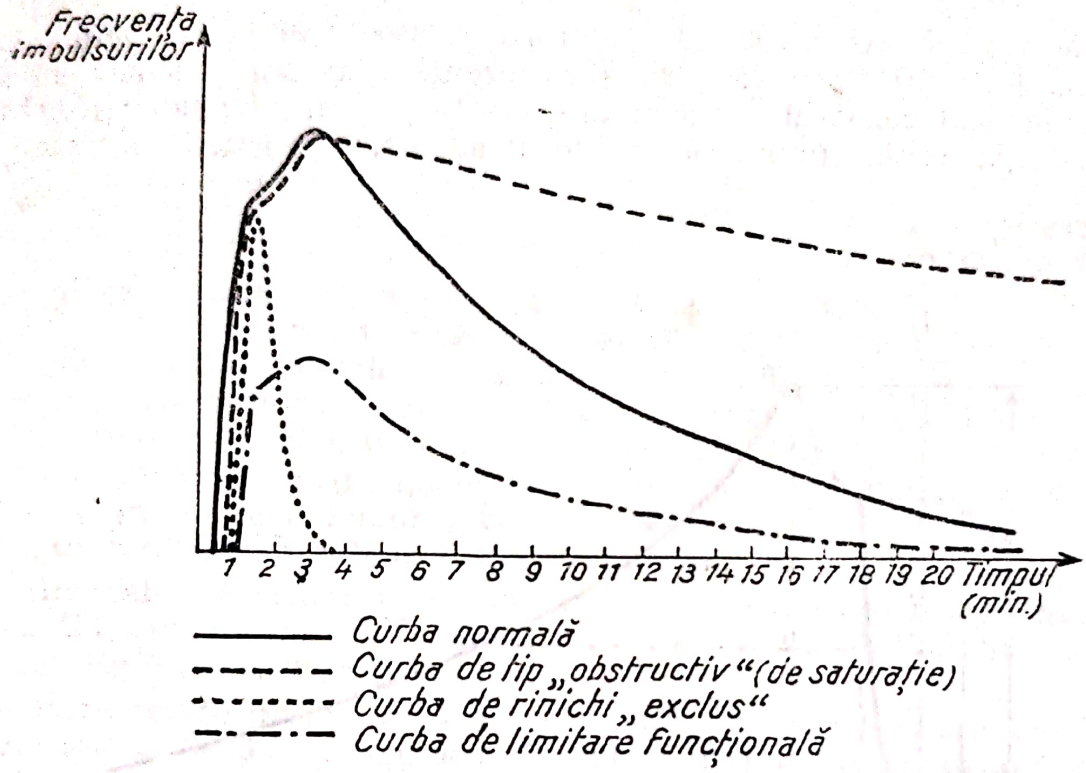


*Fig. 1.23.* Tipuri de curbe patologice în comparație cu o curbă normală la nefrograma izotopică (explicații în text).

*Mărimi semicantitative deduse din curbele nefrogramei izotopice.* Pentru a putea avea o interpretare mai detaliată și mai obiectivă a nefrogramei izotopice, se folosesc constante deduse din mărimile de bază ale curbei.

Mărimile de bază sînt:

$X$=frecvența impulsurilor la nivelul „vîrfului vascular" (vîrful „inițial") al curbei;

$Y$=frecvența maximă a impulsurilor înregistrate;

$t_c$=timpul de la debutul curbei la atingerea valorilor maxime ale impulsurilor;

$t_{max}$=timpul de la punctul O pînă la atingerea maximului de excreție tubulară a substanței;

$t_e$=timpul din momentul atingerii maximului pînă la o valoare a impulsurilor egală cu cea din punctul X, notată pe panta excretorie a substanței radioactive.

*Mărimile semicantitative* deduse sînt:

a) *Capacitatea totală* ($C_t$) reprezintă mărimea maximului curbei exprimată pe baza creșterii inițiale.

Formula sa de calcul:

$$C_t = \frac{Y - X}{X} \times 100$$

Este un indice al eficienței secreției tubulare renale.

---

* Corespondentul radiologic este rinichiul „mut".

b) *Capacitatea de concentrare*=raportul dintre capacitatea totală și timpul de la debutul curbei pînă la atingerea maximului ($t_c$), exprimat în procente din $C_t$. Formula de calcul :

$$C = \frac{C_t}{t_c}$$

Este indice de apreciere a eficienței secreției tubulare.

c) *Capacitatea de excreție minutată*=raportul dintre capacitatea totală și timpul de excreție (*$t_e$*) exprimat în procente din $t_e$.
Formula de calcul :

$$E = \frac{C_t}{e(t_e)}$$

Reprezintă o măsură de aproximare a eficienței căilor excretorii extrarenale.

d) *Valoarea secretorie (indicele secretor)* reprezintă coeficientul frecvenței la 2 minute de la injectare, raportat la creșterea inițială. De asemenea, este un indice al eficienței secreției tubulare. Valorile normale ale principalilor indici semicantitativi ai nefrogramei izotopice la copil sînt înfățișate în tabelul *1.7*.

*Tabelul 1.7*

**Valorile normale ale indicilor semicantitativi deduși din studiul curbei nefrogramei izotopice**
(după F. Wolf, 20)

$C_t = 94{,}5 \pm 37{,}8\%$
$C = 29{,}4 \pm 12{,}1\%$
$E = 18{,}0 \pm 8{,}2\%$
$t_{max} = 3{,}14 \pm 1{,}09$ minute
$i_s = 1{,}58 \pm 0{,}39$

*Indicațiile nefrogramei izotopice* sînt : a) suspiciunea de boală parenchimatoasă renală unilaterală ; b) diagnosticul diferențial al anuriei (insuficienței renale acute) de cauză renală sau postrenală ; c) aprecierea permeabilității căilor urinare superioare ; d) aprecierea rolului factorului renovascular în hipertensiunea arterială la copil ; e) aprecierea evoluției și răspunsului terapeutic în bolile cronice renale și ale căilor urinare ; f) aprecierea capacității renale funcționale restante în bolile renale cronice.

*Riscul de iradiere* este limitat în nefrograma izotopică. Iradierea corporală totală, ca și cea gonadală, sînt sub 1 mRad, iar cea parenchimatoasă renală, după mărimea capacității funcționale, între 5—25 mRad*.

## 1.3.8. EXPLORAREA HISTOPATOLOGICĂ A RINICHIULUI

Un progres remarcabil al nefrologiei contemporane îl constituie introducerea în clinică a puncției-biopsie renale, care a permis o mai bună cunoaștere, o încadrare diagnostică mai precisă și, îndeosebi, o apreciere mai exactă a evoluției și prognosticului nefropatiilor la copil. De notat însă că biopsia renală nu reprezintă un răspuns total al problemelor puse de nefrologia clinică, deoarece semnificația unor tablouri histopatologice este încă neclară, iar corelațiile între tablourile clinico-biologice și aspectele histologice sînt, de multe ori, imperfect stabilite.

---

* O simplă examinare urografică predispune copilul la un risc de iradiere de 10—100 de ori mai mare !

### 1.3.8.1. INDICAȚIILE PUNCȚIEI BIOPSIE RENALĂ

1) hematurie sau proteinurie neexplicată, persistentă ; 2) sindromul nefrotic corticorezistent sau cu tablou clinico-evolutiv atipic ; 3) aprecierea participării renale în lupusul eritematos sistemic la copil ; 4) glomerulonefritele persistente ; 5) insuficiența renală acută ; 6) hipertensiunea arterială neelucidată etiologic.

*Contraindicațiile* acestei metode sînt : 1) rinichi unic ; 2) rinichi foarte mici, scleroși ; 3) hipertensiunea arterială severă ; 4) poliarterita nodoasă ; 5) pielonefrita acută și cronică (ultima este contraindicația relativă) ; 6) suspiciunea de abces perinefretic ; 7) hidronefroza marcată ; 8) diatezele hemoragice.

### 1.3.8.2. METODE DE PRACTICARE A PUNCȚIEI BIOPSIE RENALĂ (TEHNICA KARK) :

a) se practică un examen clinic complet, se măsoară tensiunea arterială ; b) se realizează sedarea copilului (diazepam i.m. la sugar și copilul mic, *cocktail litic* la copilul mare și adolescent : petidină (Mialgin$^{(R)}$)+romergan+clorpromazină (Clordelazin$^{(R)}$, Largactyl$^{(R)}$, Plegomazin$^{(R)}$) ; c) sub ecran, cu amplificator de imagine, se practică urografie endovenoasă pentru localizarea rinichiului și a căilor urinare ; d) plasarea unui ac localizator (ac de puncție spinală nr. 22, lungime 7,5—15 cm) în mijlocul polului inferior al rinichiului. Se notează poziția și profunzimea acului localizator ; e) controlînd poziția sub ecran ; f) se înlocuiește acul de localizare cu acul de puncție-biopsie (ac Franklin-Silverman) ; g) se prelevează materialul bioptic ; h) pansament local, steril, de protecție ; i) bolnavul stă în repaus la pat 24 de ore, cu observarea urinii și a semnelor vitale.

### 1.3.8.3. EXAMENUL HISTOLOGIC AL MATERIALULUI PRELEVAT PRIN PUNCȚIE BIOPSIE RENALĂ

Este indicat : a) examenul histologic în microscopie optică ; b) examenul histologic în microscopie electronică ; c) examenul în imunofluorescență prin tehnica fluorescenței indirecte pe țesuturi (metoda Coon).

Numai obținerea de informații complexe, prin metodele amintite anterior, justifică executarea PBR în cazurile în care există indicații.

### 1.3.8.4. COMPLICAȚIILE PUNCȚIEI BIOPSIE RENALĂ

Sînt apreciate ca rare. Cele mai frecvente sînt hematuriile macroscopice sau microscopice, obișnuit tranzitorii. Complicațiile severe sînt rare (fistule arterio-venoase renale, sîngerare perirenală care poate conduce *in extremis* la deces și necesită practicarea de transfuzii pentru reechilibrare și nefrectomie de necesitate).

Selecționarea corectă a cazurilor cu indicație de puncție-biopsie renală, respectarea cu rigurozitate a tehnicii, monitorizarea adecvată după practicarea puncției biopsie renală realizează profilaxia acestor complicații.

### 1.3.9. METODE DE EXPLORARE UROLOGICĂ LA COPIL ȘI INDICAȚIILE LOR

În fața unor aspecte clinice și radiologice ce ridică suspiciunea unei malformații de tract urinar sau a uropatiei obstructive, ca și pentru completarea investigației radiologice în cazul rinichiului mut unilateral, în precizarea sediului și cauzei unei hematurii macroscopice izolate, sînt indicate metodele de explorare urologică. Colaborarea între pediatru (nefrolog) și urolog este indispensabilă pentru conducerea terapiei în cazul infecțiilor urinare recidivante și/sau persistente, a insuficienței renale cronice, în diagnosticul nefromegaliei și a maselor tumorale cu localizarea abdominopelvină la copil.

*Metodele de explorare clinică urologică* sînt : a) inspecția urinii (piurie, hematurie) ; b) observarea copilului la actul micțiunii (micțiune dificilă, intervenția mușchilor abdominali, jet întrerupt „cu picătura“ etc.) ; c) examenul clinic al fosei lombare (tumefacție, contractură musculară) ; d) examenul abdomenului (rinichi, uretere) ; e) examenul regiunii hipogastrice (vezica urinară) ; f) examenul uretrei anterioare (prepuț, meat) ; g) inspecția organelor genitale externe ; h) tușeul rectal.

*Metodele paraclinice folosite în urologia pediatrică* sînt : a) examenul citobacteriologic al urinii ; b) examenele biochimice sanguine și urinare (vezi mai sus) ; c) explorările radiologice : radiografia abdominală fără substanță de contrast, urografia endovenoasă, uretrocistografia micțională, pielografia ascendentă ; d) explorările radioizotopice (nefroscintigrama, nefrograma izotopică, vezi mai sus) ; e) explorările instrumentale (uretroscopia, cistoscopia, cistometria).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BARRATT T. M., CHANTLER C. — "Clinical assessment of renal function". În : Rubin M. I. and Barratt T. M. "Pediatric Nephrology", p. 55—83, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
2. BRODEHL J., FRANKE A., GELLISSEN K. — "Maximum tubular reabsorption of glucose in infants and children", *Acta Paediat. Scand.*, 1972, 61, 413.
3. BRODEHL J., GELLISSEN K. — "Endogenous renal transport of free amino-acids in infants and childhood", *Pediatrics*, 1968, 42, 395.
4. BUNNELL I. L. — "Arteriography in the study of renal disease". În : Rubin M. I. and Barratt T. M. "Pediatric Nephrology", p. 143—160, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
5. CHANTLER C., BARRATT T. M. — "Estimation of glomerular filtration rate from the plasma clearance of 51-chromium edetic acid", *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 613.

6. FICA V., COSTICĂ I. I. — „Explorarea morfofuncţională a rinichiului în practica medicală“, Ed. medicală, Bucureşti, 1969.
7. GEORGESCU L. — „Diagnosticul bolilor renale prin puncţie-biopsie“, p. 7—175, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.
8. GRENIER B. — „L'épreuve courte de l'acidification urinaire à chlorure d'ammonium chez l'enfant“, *Ann. Pediat.*, 1969, 45, 174.
9. JAMES J. A. — "Renal disease in childhood", second edition, p. 48—77, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1972.
10. KUHN J. P., AFSHANI E. — "Radiology of the kidney and urinary tract". În: Rubin M. I. and Barratt T. M. — "Pediatric Nephrology" p. 105—142, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
11. OSKI F. A., STUART M. J. — "Hematological aspects of renal disease". În: Rubin M. I. and Barratt T. M. "Pediatric Nephrology", p. 161—176, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
12. PETERS D. K., WILLIAMS GWYN D. — "Complement in diseases of the kidney". În: Rubin M. I. and Barratt T. M. "Pediatric Nephrology", p. 177—188. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
13. RODRIGUEZ-SORIANO J. — "The renal regulation of acid-base balance and the disturbances noted in renal tubular acidosis", *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1971, 18, 529.
14. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M. — „Néphrologie pédiatrique“, ed. a 2-a, p. 347—358, Flammarion Méd. Sci., 1975.
15. RUBIN M. I., BALIAH T. — "Urine and urinalysis". În: Rubin M. I. and Barratt T. M. "Pediatric Nephrology", p. 84—104, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
16. RUDOLPH A. M. (ed.) — "Pediatrics", ed. a 16-a, p. 1 235—1 350, ACC New York, 1977.
17. ŢURCANU L., SABĂU I. — „Nefrologie pediatrică“, Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
18. VAUGHAN V. C., MC KAY R. J., BEHRMAN R. E. — "Nelson Textbook of Pediatrics", ed. a 11-a, p. 1 472—1 589, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Toronto, London, 1979.
19. WINBERG J. — "The 24 hour true endogenous creatinine clearance in infants and children without renal disease", *Acta Paediat. Scand.*, 1959, 48, 443.
20. WOLF F. — „Isotopennephrologie und Nierenszintigraphie“. In A. Siegel: „Lehrbuch des Kinderurologie‘ p. 34—45, G. Thieme, Stuttgart, 1971.
21. ZOSIN C. (sub red.) — „Nefrologie clinică“, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.
* * * Colectiv — „Metodele laboratorului clinic“, p. 195, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.

## 1.4. SIMPTOME ŞI SINDROAME ÎN BOLILE RINICHIULUI ŞI ALE CĂILOR URINARE

### 1.4.1. RETENŢIA ACUTĂ DE URINĂ

Se defineşte ca imposibilitatea — instalată acut — a eliminării urinii vezicale. Pune probleme de diagnostic diferenţial, în special cu anurie, caracteristică definitorie a insuficienţei renale acute.

Principalele probleme puse de retenţia acută de urină pediatrului sînt înfăţişate în tabelul 1.8.

*Tabelul 1.8*

**Retenția acută de urină**

Cele mai frecvente cauze la diverse perioade de vîrstă ale copilăriei

| | |
|---|---|
| Nou-născut | — obstrucția meatului uretral cu detritusuri epiteliale (îndeosebi la cei cu hipospadias coronar)<br>— obstrucția meatului uretral cu urați<br>— obstrucția uretrei posterioare (valve de uretră posterioară)<br>*Diagnostic diferențial* cu anuria din:<br>— agenezia renală<br>— șocul neonatal<br>— deshidratarea acută. |
| La copil, în afara perioadei neonatale | — ulcer al meatului cu crustă ocluzivă<br>— constipație cu distensia rectului (în special la retardații mintali)<br>— inflamații ale prostatei și colului vezical<br>— corp străin uretral<br>— angajare uretrală a unui calcul vezical<br>— prolaps endouretral al unui neoplasm intravezical<br>— retenție acută în cursul unui proces obstructiv cronic (diverticul vezical, malformații uretrale) |

Atitudinea practică în caz de retenție acută de urină:

1. Tușeu rectal, îndepărtarea fecaloamelor.
2. Căldură locală (băi calde, prosoape calde în regiunea perineală), antispastice.
3. Cateterism vezical. În caz că e posibil, acesta realizează drenajul urinii vezicale. Se recomandă examenul citobacteriologic al urinii, urocultură. Dacă nu e posibil, puncție suprapubiană.
4. Radiografia porțiunii inferioare a abdomenului, urografie, uretroscopie, cistoscopie.
5. În caz că la bază este o problemă cronică, în funcție și de răsunetul asupra aparatului urinar superior (hidronefroză secundară, megauretere) se recomandă drenaj extern al urinii pe cale urologică: sondă *à démeurre* endouretrală (Pezzer), ureterostomie. Se tratează infecțiile urinare asociate.
6. Rezolvarea urologică a bolii de bază.

## 1.4.2. INCONTINENȚA DE URINĂ

Înseamnează prezența de micțiuni necontrolate. Principalele tipuri de incontinență întîlnite în practica pediatrică sînt prezentate în tabelul 1.9.

*Tabelul 1.9*

**Incontinența de urină — tipuri întîlnite în practica pediatrică**

| | |
|---|---|
| 1. Incontinența nocturnă necomplicată (funcțională) = enurezis nocturn | |
| 2. Incontinența imperioasă | — enurezis diurn, funcțional (frecvent asociat cu enurezis nocturn);<br>— infecțiile tractului urinar;<br>— calculoză urinară;<br>— *stress* emotiv;<br>— insuficiență renală cronică cu poliurie, diabet insipid, diabet zaharat |

3. Incontinență + scurgere de urină „cu picătura" *(dribbling)*
   - — retenție cronică (micțiune dificilă sau imposibilă);
   - — ureter ectopic (implantare vaginală, micțiune normală + umezire a lenjeriei între micțiuni);
   - — vezică neurogenă;
   - — *status* după unele intervenții urologice pe tractul urinar inferior.
4. Incontinență la efort
   - — ureterocel (acțiunea tusei și efortului);
   - — vezica neurogenă;
   - — *status* după unele intervenții urologice pe tractul urinar inferior.
5. Incontinența în cursul rîsului (confundată cu incontinența de efort, de obicei)

   *Caracteristici*:
   - ● tendința familială;
   - ● se întîlnește predominant la sexul feminin, la vîrsta școlară;
   - ● apare în cursul rîsului paroxistic

## 1.4.3. ENUREZISUL

Reprezintă cea mai frecventă formă de tulburare a controlului micțiunilor întîlnită la copil.

Se definește prin prezența de micțiuni normale, necontrolate (involuntare, inconștiente), apărute cel mai des în cursul nopții, la un copil în vîrstă de peste 4 ani*.

Incidența sa este diferit raportată între 5% (Dellaert) și 30% (Egon-Wiegel). În orice caz, frecvența scade continuu de la vîrsta de 5—6 ani (cînd se înregistrează maximumul de 41%, Verlotti și colab.), pînă la adolescent (8% la copilul peste 12 ani, Verlotti și colab.).

La toate grupele de vîrstă există o prevalență a sexului masculin. În unele cazuri se evidențiază un caracter familial, apreciat diferit în literatură între 5% — (Kanner) și 75% ! (Levine). Posibilă este și intervenția unui factor ereditar ; studiile lui Lanney evidențiază incidența enurezisului la 100% din gemenii monozigoți și la 40% pentru gemenii bivitelini.

Etiopatogenia celor mai multe cazuri rămîne obscură ; cele mai multe situații întîlnite în practica pediatrică nu evidențiază un substrat malformativ la nivelul tractului urinar sau anomalii neurologice asociate (*enurezis vera*, enurezis funcțional).

Abordarea clinică, clasificarea etiologică și principalele metode de tratament sînt înfățișate în tabelul 1.10.

---

* Apreciată a fi limita superioară a vîrstei la care se instalează controlul micțiunii în mod normal.

*Tabelul 1.10*

**Abordarea clinică, clasificarea etiologică și principiile de tratament ale enurezisului la copil**

---

## I. ABORDAREA CLINICĂ

1. Anamneza va preciza:
   - — caracterul primar sau secundar în raport cu instalarea controlului sfincterian*;
   - — ritmul (continuu, în toate nopțile sau sporadic);
   - — ambianța socială și familială**;
   - — intensitatea somnului (totdeauna profund);
   - — influența trezirii din somn (ineficientă sau eficientă);
   - — tulburările asociate: enurezis diurn, encoprezis, maladii organice;
   - — anomalii de dezvoltare psihointelectuale asociate (este mai frecvent în cazurile de deficit psihic).

2. Examenul clinic și examenele paraclinice (uree sanguină, creatinină sanguină, proba de concentrație, examenul citobacteriologic al urinii, examenul radiologic al aparatului urinar superior și inferior, EEG, examenul neuropsihiatric, examenul psihologic, consultul urologic) vor urmări:
   - — excluderea cauzelor organice de incontinență și polakiurie;
   - — integritatea aparatului urinar.

---

## II. CLASIFICARE ETIOLOGICĂ

1. *Enurezis funcțional* (primar, „idiopatic", *enurezis vera*, enurezis „boală")
   *Caractere*:
   - — predispoziție ereditară;
   - — vîrsta de elecție (maximum de frecvență la 5–6 ani);
   - — capacitate vezicală redusă;
   - — uneori legătura cu tulburări emoționale este netă (debut în legătură cu școala, cu internarea în spital);
   - — existența unor situații conflictuale în familie, traume emoționale.

2. *Enurezis organic* (secundar, enurezis „simptom")***
   - a) În cadrul anomaliilor tractului urinar (± ITU)
     - — stenoza meatului urinar extern;
     - — stenoza distală a uretrei;
     - — uretrită;
     - — valve uretrale posterioare;
     - — diverticuli uretrali;
     - — stenoză de col vezical;
     - — combinații ale acestor leziuni;
     - — reflux vezicoureteral
   - b) În cadrul ITU
   - c) În insuficiența renală cronică (legat de poliurie)
   - d) În anomalii endocrine și metabolice (poliuria din diabetul insipid hipofizar sau nefrogen, sindroamele de pierdere de sare, diabetul zaharat)
   - e) În afecțiuni ale SNC (epilepsie, patologie rahimedulară).

---

## III. PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN ENUREZIS LA COPIL

a) Metode de reeducare:
- — reeducare vezicală diurnă (micțiuni la intervale de timp progresiv crescînde, micțiune la oră fixă);
- — condiționarea nocturnă (trezire la orele 23,00 și 2,00);
- — jurnal scris de copil asupra rezultatelor obținute.

*Tabelul 1.10* **(continuare)**

b) Terapia medicamentoasă:
- ① — Imipramină (ANTIDEPRIN®)
- — acțiune → antidepresivă centrală? → crește vigilența? → anticolinergică?
- — indicații: peste vîrsta de 6 ani;
- — o doză seara (25—50 mg); tratament de durată: 2—3 luni; nu se întrerupe; în caz de succes, după 1 lună pot fi scăzute dozele;
- — procentaj mare de recidive la întrerupere!
- ② — Efedrina
- — acțiune → crește tonusul sfincterian → stimulent cortical
- — o doză seara (1—2 mg/kg);

c) Restricție lichidiană seara (după ora 18,00), rezultate incerte

d) Psihoterapie:
- — pediatrul trebuie să demonstreze copilului interesul față de problemă;
- — pediatrul trebuie să diminue copilului senzația de culpă

e) Terapia antibacteriană a unei eventuale infecții urinare asociate

f) Terapia chirurgicală a anomaliilor organice și funcționale asociate (malformații, reflux vezico-ureteral)

---

* În cel primar controlul sfincterian nu s-a instalat; enurezisul secundar survine după o perioadă de control sfincterian complet.

** Multe cazuri de enurezis se produc în condiții de *stress* emoțional, ca manifestări reactive.

*** Rezolvarea urologică este, bineînțeles, indicată. Este însă greu de afirmat dacă efectul său asupra enurezisului este favorabil: există o tendință de „vindecare spontană“, iar, pe de altă parte, enurezisul poate continua după intervenție.

## 1.4.4. POLAKIURIA

Reprezintă situația patologică în care există micțiuni frecvente (asociate sau nu cu alte simptome ca: urgența la micțiune, poliuria etc.).

Mecanismele patogenice ale polakiuriei și diagnosticul etiologic sînt prezentate în tabelul 1.11.

*Tabelul 1.11*

**Polakiuria: mecanisme patogenice și abordare diagnostică**

1. *Patogenie:*
   - a) Poliurie (postprandială, diabet, insuficiență renală cronică)
   - b) Reducerea capacității vezicale (malformații, compresie prin tumori pelvine)
   - c) Stază vezicală (malformații ale tractului urinar inferior)
   - d) Iritația mucoasei vezicale (cistită bacteriană sau virală, calculoză, corp străin intravezical)
   - e) Iritația prin urină patologică (cristalurie marcată, piurie de origine înaltă)
   - f) Cauze psihice (emoție) și endocrine (hipertiroidie)

---

2. ***Clinic*** **:**

a) Distincție între
- → polakiuria permanentă („diurnă și nocturnă") în leziuni organice
- → polakiuria intermitentă, care poate fi: *diurnă* (psihogenă, endocrină, postprandială)
  *nocturnă* (asociată sau nu cu enurezis)

b) Abordare etiologică:
- polakiurii cu urină tulbure
  - → + disurie = cistită
  - → ± disurie = ITU înaltă
- polakiurie cu urină clară*
  - → cauză neuropsihică;
  - → cauză endocrină;
  - → patologie rahi-medulară;
  - → compresiuni vezicale de vecinătate

---

* Constituie majoritatea în practica pediatrică.

## 1.4.5. PROTEINURIA

Constituie eliminarea patologică de proteine* în urină. Este una din problemele obișnuite ale nefrologiei pediatrice. Caracteristicile electroforetice ale proteinuriei, cauzele și abordarea diagnostică a proteinuriei sînt înfățișate în tabelele 1.12, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16, 1.17.

*Tabelul 1.12*

**Clasificarea etiologică a proteinuriilor**
(modificat după K. Schärer, 1978)

---

1) PROTEINURIA FUNCȚIONALĂ:
- febră, expunere la frig, efort fizic intens

2) PROTEINURIA ORTOSTATICĂ:
- întîlnită la 3—5% din adolescenți;
- rareori depășește 0,5 g/24 de ore;
- traseu electroforetic de tip fiziologic (poate fi și neselectiv);
- lordoza accentuată și ortostatismul timp de 20 de minute o provoacă;
- există variații nictemerale (eliminări crescute ziua, reduse sau absente noaptea);
- cel mai des nu are o semnificație patologică.

3) PROTEINURIA DIN GLOMERULOPATIILE ACUTE:
- GNA postinfecțioasă, sindromul nefrotic

4) PROTEINURIA DIN GLOMERULOPATIILE CRONICE:
- GN persistente sau progresive, primare sau secundare

5) PROTEINURIA DIN NEFROPATIILE EREDITARE ȘI CONGENITALE (cel mai des proteinurie puțin importantă cantitativ):
- Sindromul Alport;
- Nefronoftizia
- Hipoplazia renală
- Rinichiul polichistic

---

* Există o proteinurie fiziologică, nedecelabilă cu mijloacele curente de laborator.

*Tabelul 1.12* (continuare)

6) PROTEINURIA DIN TUBULOPATIILE CONGENITALE SAU DOBÎNDITE (înafara PNC)
   — proteinurie de tip tubular electroforetic ($M < 60\,000$)

7) PROTEINURIA DIN PNC:
   — puțin importantă;
   — prezența glicoproteinei Tamm-Horsfall

8) PROTEINURIA DIN CADRUL AFECTĂRILOR RENALE DIN BOLI SISTEMICE
   — Purpura Henoch-Schönlein, LES ș.a.

9) PROTEINURIA PRERENALĂ:
   — în caz de valori crescute ale proteinelor serice, de exemplu după perfuzie de serumalbumine

10) PROTEINURIA POSTRENALĂ:
   — sîngerări în tractul urinar, cistită

11) PROTEINURII IATROGENE:
   — de exemplu după corticoterapie de lungă durată

12) PROTEINURIA DIN REACȚIA DE RESPINGERE DUPĂ TRANSPLANT RENAL:

13) PROTEINURIA ASIMPTOMATICĂ (IZOLATĂ ȘI PERSISTENTĂ):
   — este adesea manifestarea de debut a unei glomerulopatii progresive, în special cînd depășește 1 $g/m^2/zi$;
   — necesită supraveghere îndelungată, PBR dacă depășește 1 an;
   — PBR arată în cele mai multe cazuri modificări focale sau glomeruli optic normali. Chiar și în acest caz, posibilitatea debutului tardiv al unei glomerulopatii nu este exclusă (scleroză glomerulară focală și segmentară, sindrom Alport).

*Tabelul 1.13*

**Caracterizarea electroforetică a proteinuriilor**
(modificat după K. Schärer, 1978)

| | *Proteina* | *Greutate moleculară (M)* |
|---|---|---|
| PROTEINURII DE ORIGINE TUBULARĂ (patogenic = reprezintă o tulburare a reabsorbției tubulare a unor fracțiuni proteice filtrate normal glomerular) | Lizozim | 17 000 |
| | Lanțurile $\alpha$ ale imunoglobulinelor | 22 000 – 44 000 |
| | $\alpha_1$ — antitripsina | 45 000 |
| | $\alpha_2$ — MS-glicoproteina | 49 000 |
| PROTEINURII DE ORIGINE GLOMERULARĂ (patogenic: prezența lor în urină traduce o alterare a filtrului glomerular pentru proteine) | Prealbumina | 61 000 |
| | Albumina | 69 000 |
| | Transferină | 90 000 |
| | Ig G | ~200 000 |
| | Ig A | ~200 000 |
| | $\alpha_2$ — macroglobulina | 820 000 |
| | Ig M | 1 000 000 |
| | Produșii de degradare ai fibrinei | 50 000 → 300 000 |

*Tabelul 1.14*

## Abordarea unei proteinurii în practica pediatrică
(modificat după P. Royer, 1975 și K. Schärer, 1978)

PROTEINURIE

↓

EXAMEN NEFROLOGIC INIȚIAL

### ANAMNEZA

- vîrsta și circumstanțele de depistare:
  - a — ocazional (examen de urină)
  - b — examen de urină sistematic cu ocazia unei infecții acute localizate (angină, otită) sau generalizate (scarlatină)
- asocierea cu edeme, hematurie macroscopică, *rash* cutanat, disurie;
- *antecedente patologice:*
  - ● curba de creștere (nanism renal)
  - ● poliurie-polidipsie
  - ● simptome ce pot fi atribuite hipertensiunii arteriale
- *antecedente fiziologice:*
  - ● nefropatie
  - ● surditate
  - ● tulburări vizuale

### EXAMEN CLINIC

- edeme
- hipertensiune arterială
- talia (întîrziere în creștere)
- acuitate vizuală (examen oftalmologic)
- audiometrie
- depistarea unor malformații asociate cu nefropatii ereditare (*nail-patella syndrome*, lipodistrofia familială faciotronculară)

### EXAMENE PARACLINICE

- dozarea proteinuriei/24 h
- probe pentru evidențierea unei proteinurii ortostatice (eliminare diferențială diurnă/nocturnă de proteine, hiperlordoză provocată timp de 20 de minute)
- examen citobacteriologic urinar;
- proba Addis;
- proteinemie, electroforeza proteinelor serice;
- creatinină sanguină, uree sanguină;
- *clearance* creatinină;
- probă de concentrație
- urografie, uretrocistografie micțională;
- indice de selectivitate al proteinuriei (electroforeza proteinelor urinare)

---

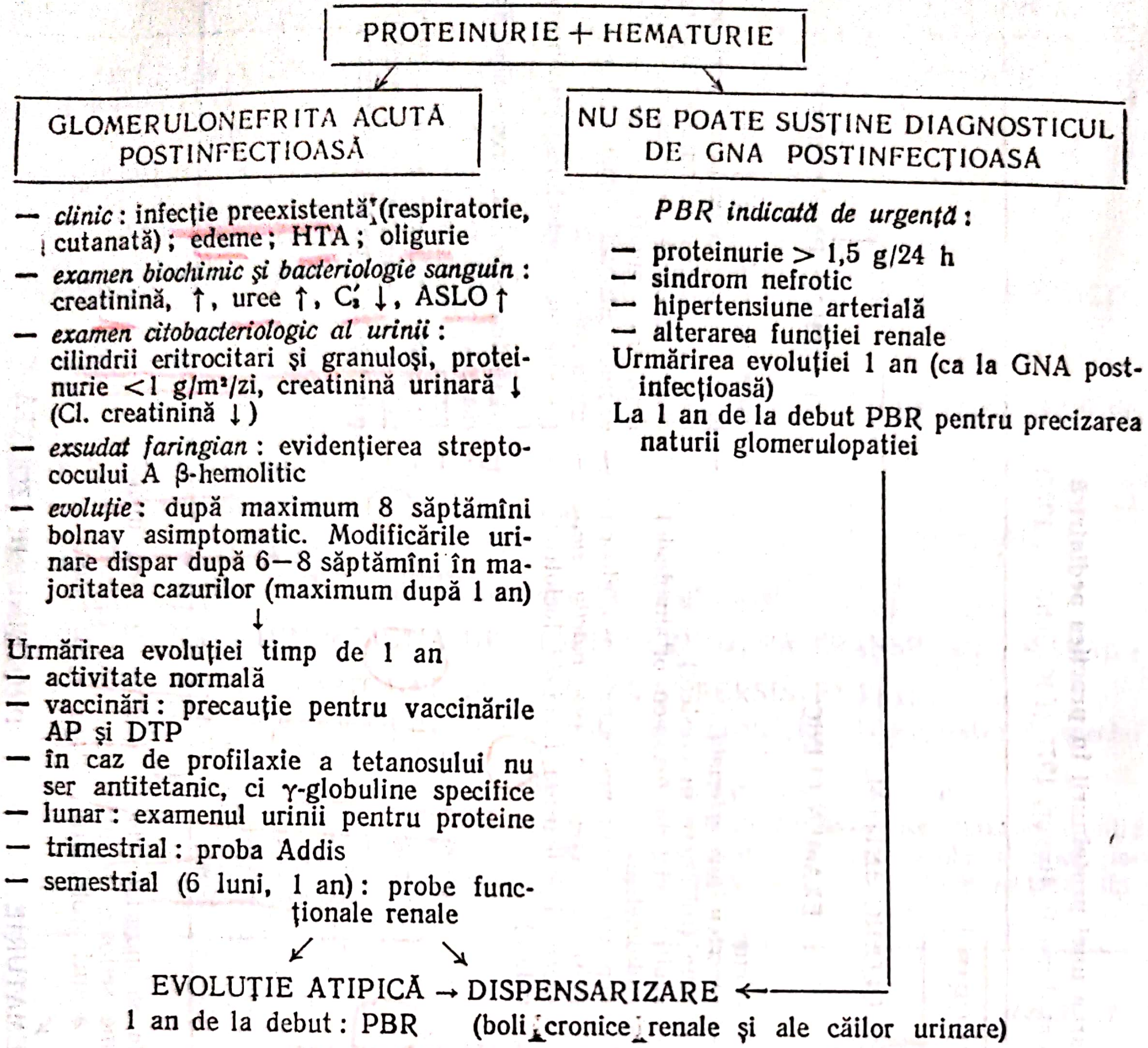
↓

Permite să apreciem dacă ne aflăm în fața unei probleme serioase de nefrologie, bine definită, sau a unei proteinurii solitare, persistente

↙ PROTEINURIE + HEMATURIE

↘ PROTEINURIE IZOLATĂ

Tabelul 1.15



PROTEINURIE + HEMATURIE

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTINFECȚIOASĂ

- *clinic*: infecție preexistentă (respiratorie, cutanată); edeme; HTA; oligurie
- *examen biochimic și bacteriologie sanguin*: creatinină, ↑, uree ↑, $C'_3$ ↓, ASLO ↑
- *examen citobacteriologic al urinii*: cilindrii eritrocitari și granuloși, proteinurie <1 $g/m^2/zi$, creatinină urinară ↓ (Cl. creatinină ↓)
- *exsudat faringian*: evidențierea streptococului A β-hemolitic
- *evoluție*: după maximum 8 săptămîni bolnav asimptomatic. Modificările urinare dispar după 6—8 săptămîni în majoritatea cazurilor (maximum după 1 an)

↓

Urmărirea evoluției timp de 1 an
- activitate normală
- vaccinări: precauție pentru vaccinările AP și DTP
- în caz de profilaxie a tetanosului nu ser antitetanic, ci γ-globuline specifice
- lunar: examenul urinii pentru proteine
- trimestrial: proba Addis
- semestrial (6 luni, 1 an): probe funcționale renale

NU SE POATE SUSȚINE DIAGNOSTICUL DE GNA POSTINFECȚIOASĂ

*PBR indicată de urgență*:
- proteinurie > 1,5 g/24 h
- sindrom nefrotic
- hipertensiune arterială
- alterarea funcției renale

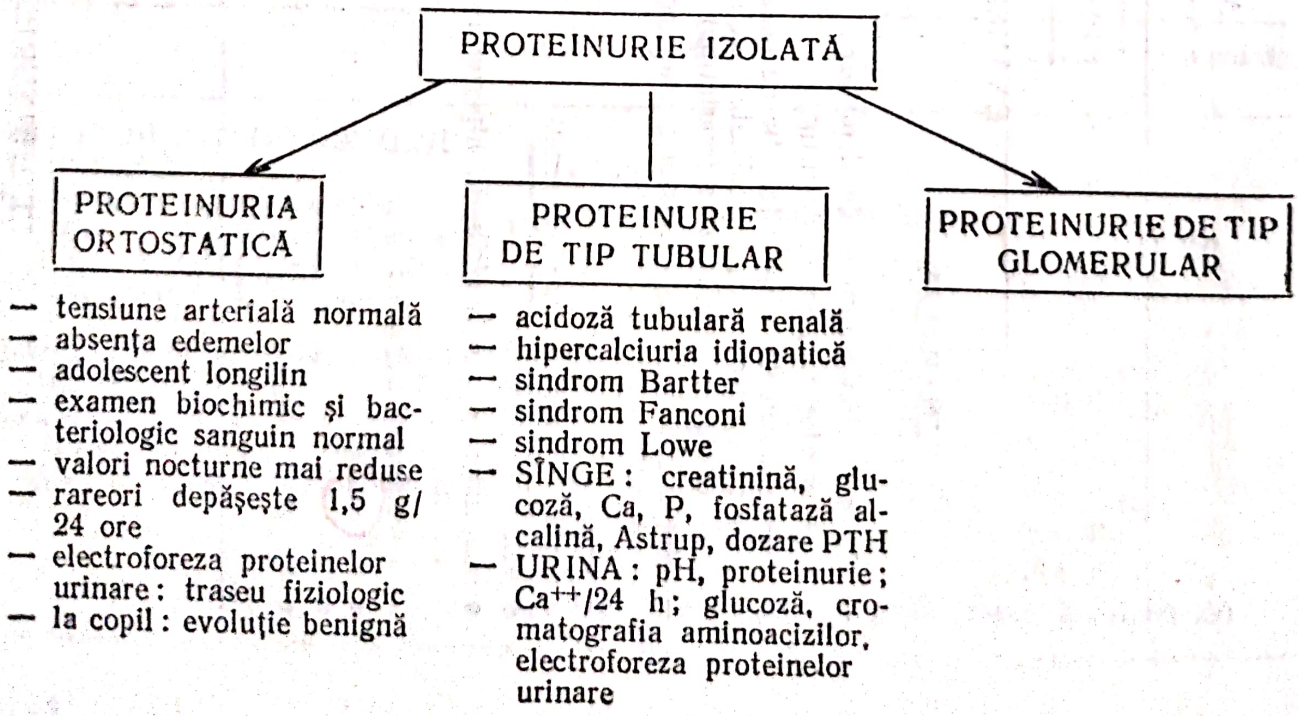
Urmărirea evoluției 1 an (ca la GNA postinfecțioasă)

La 1 an de la debut PBR pentru precizarea naturii glomerulopatiei

EVOLUȚIE ATIPICĂ → DISPENSARIZARE ←

1 an de la debut: PBR (boli cronice renale și ale căilor urinare)

Tabelul 1.16



PROTEINURIE IZOLATĂ

PROTEINURIA ORTOSTATICĂ
- tensiune arterială normală
- absența edemelor
- adolescent longilin
- examen biochimic și bacteriologic sanguin normal
- valori nocturne mai reduse
- rareori depășește 1,5 g/24 ore
- electroforeza proteinelor urinare: traseu fiziologic
- la copil: evoluție benignă

PROTEINURIE DE TIP TUBULAR
- acidoză tubulară renală
- hipercalciuria idiopatică
- sindrom Bartter
- sindrom Fanconi
- sindrom Lowe
- SÎNGE: creatinină, glucoză, Ca, P, fosfatază alcalină, Astrup, dozare PTH
- URINA: pH, proteinurie; $Ca^{++}$/24 h; glucoză, cromatografia aminoacizilor, electroforeza proteinelor urinare

PROTEINURIE DE TIP GLOMERULAR

*Tabelul 1.17*

PROTEINURIE DE TIP GLOMERULAR

↓

EXCLUDEREA UNEI GLOMERULOPATII CRONICE SAU NEFROPATII EREDITARE

↙ ↓ ↘

HIALINOZA SEGMENTARĂ ȘI FOCALĂ
- proteinuria se accentuează progresiv
- sindrom nefrotic
- HTA
- evoluție spre IRC
- PBR

HIPOPLAZIA RENALĂ

RINICHI POLICHISTIC
MALFORMAȚII TRACT URINAR
- urografie e.v.
- uretrocistografie micțională

LITIAZĂ URINARĂ
- explorare radiologică renală și a căilor urinare
- precizarea cauzei (viciul metabolic)

↓

DISPENSARIZARE (boli cronice renale și ale căilor urinare)

↓

URMĂRIREA EVOLUȚIEI TIMP DE 1 AN (aceleași constante ca la GNA postinfecțioasă)

↓

1 an de la debut: PBR
- examen în microscopie optică
  - glomerulonefrite extramembranoase
  - glomerulonefrite proliferative endo- și extracapilare cu formare de semilune focale
  - glomerulonefrită membranoproliferativă
  - hialinoza segmentară și focală
- examen în imunofluorescență: nefropatia cu depozite mezangiale IgA/IgG
- examen microscopie electronică: sindrom Alport

↓

DISPENSARIZARE
(boli cronice renale și ale căilor urinare)

## 1.4.6. HEMATURIA

Prezența de hematii în urină — evidențiată macroscopic, prin modificarea de culoare a urinii sau microscopic —, constituie un alt mare sindrom întîlnit în practica pediatrică și care reclamă punerea în acțiune a metodelor diagnostice nefrologice și urologice pentru clarificarea sa etiologică.

*Abordarea diagnostică a unei hematurii este înfățișată în* tabelele 1.18, 1.19, 1.20, 1.21, 1.22.

**Diagnosticul diferențial al unei**
(modificat după

**HEMA**

| DE CAUZE JOASE ȘI EXTRARENALE | SINDROM HEMORAGIC | NECROZA PAPILARĂ | NECROZA CORTICALĂ BILATERALĂ |
|---|---|---|---|
| — fimoză și balanopostita<br>— ulcerație meatală<br>— criza genitală | — boala hemoragică neonatală<br>— trombocitopeniile neonatale<br>— CID | — anoxie, șoc hemoragic, hiperbilirubinemie, deshidratare acută<br>— oligoanurie<br>— infecție urinară severă | — anoxie gravă, deshidratare acută cu colaps infecțios, maladie hemolitică gravă neonatală<br>— IRA |

*Tabelul 1.18*

**hematurii în perioada neonatală**
**P. Royer, 1975)**

TURIE

SINDROMUL „RINICHI MARE-HEMATURIE“

| TROMBOZA VENELOR RENALE | TROMBOZA ARTERELOR RENALE | HEMATOM PERIRENAL SAU SUPRARENAL | VASODILATAŢIA RENALĂ INTENSĂ |
|---|---|---|---|
| — complică de obicei SDA severă prin diaree, infecţii<br>— mai rar sindromul nefrotic congenital<br>— nou-născut din mamă diabetică<br>— debut brutal: oligurie, hematurie, rinichi mare, şoc, vărsături, meteorism, trombocitopenie-frecvent<br>— anatomopatologic: tromboză pe trunchiul venos principal, pe ramurile intrarenale sau pe ambele, infarctizare hemoragică<br>— evoluţie gravă, mortalitate redutabilă | — mai rară<br>— uneori SDA, persistenţă de canal arterial, arteră ombilicală infectată<br>— frecvente tromboze asociate în alte teritorii: mezenteric (melenă), membre inferioare (gangrena halucelor)<br>— evoluţie gravă, mortalitate redutabilă | — traumatism obstetrical | — reversibilă |

*Tabelul 1.19*

**Abordarea diagnostică a unei hematurii în afara perioadei neonatale**
(modificat după P. Royer, 1975 și O. Mehls și colab., 1978)

---

HEMATURIA
↓
DIFERENȚIEREA UNEI FALSE HEMATURII
↓
EXAMEN NEFROLOGIC INIȚIAL

↓ ANAMNEZA

- vîrsta de debut;
- existența unui factor declanșant; traumatism, infecție;
- intervalul infecție-hematurie;
- asocierea de:
  - ● fenomene dureroase (colică nefretică)
  - ● simptome de ITU
  - ● tulburări micționale (uropatie obstructivă)
  - ● simptome evocatoare pentru o boală sistemică (purpura Henoch-Schönlein, LES)

Antecedente personale: diateză hemoragică
Antecedente familiale:

- nefropatie ± { surditate / anomalii oculare / litiază

↓ EXAMEN CLINIC

- EXAMEN SOMATIC (*screening*) al creșterii și dezvoltării)
- pierdere ponderală recentă (tumoră!)
- HTA
- edeme
- oligurie
- palparea lojelor renale

↓ EXAMENE PARACLINICE

- examen citobacteriologic al urinii;
- eliminarea de proteine urinare/24 h;
- proteine serice, electroforeza proteinelor serice;
- creatinină sanguină, uree sanguină, *clearance* creatinină endogenă

INDICATE CÎND NU EXISTĂ CARACTER NET DE GLOMERULOPATIE {
- Rg. abdominală simplă
- urografie i.v.
- uretrocistografie micțională

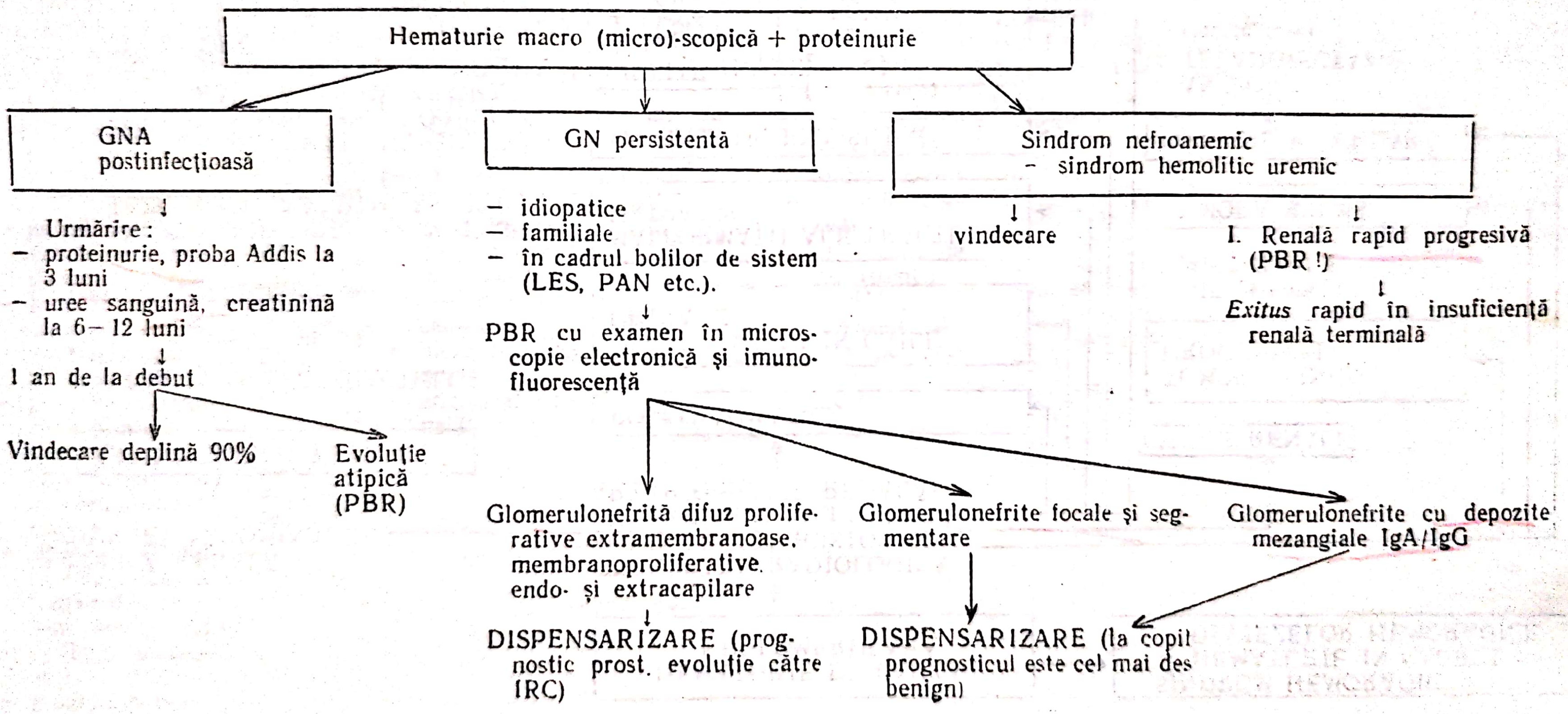
↙ HEMATURIE ÎN CADRUL UNEI NEFROPATII GLOMERULARE

↘ HEMATURIE DE CAUZĂ NEGLOMERULARĂ

*Tabelul 1.20*

## HEMATURIE ÎN CADRUL UNEI NEFROPATII GLOMERULARE

- excepțional hematurie izolată;
- cel mai des asociate



Hematurie macro (micro)-scopică + proteinurie

**GNA postinfecțioasă**

↓

Urmărire:
- proteinurie, proba Addis la 3 luni
- uree sanguină, creatinină la 6–12 luni

↓

1 an de la debut → Vindecare deplină 90% / Evoluție atipică (PBR)

**GN persistentă**
- idiopatice
- familiale
- în cadrul bolilor de sistem (LES, PAN etc.).

↓

PBR cu examen în microscopie electronică și imunofluorescență →

- Glomerulonefrită difuz proliferative extramembranoase, membranoproliferative, endo- și extracapilare ↓ DISPENSARIZARE (prognostic prost, evoluție către IRC)
- Glomerulonefrite focale și segmentare → DISPENSARIZARE (la copil prognosticul este cel mai des benign)
- Glomerulonefrite cu depozite mezangiale IgA/IgG → DISPENSARIZARE

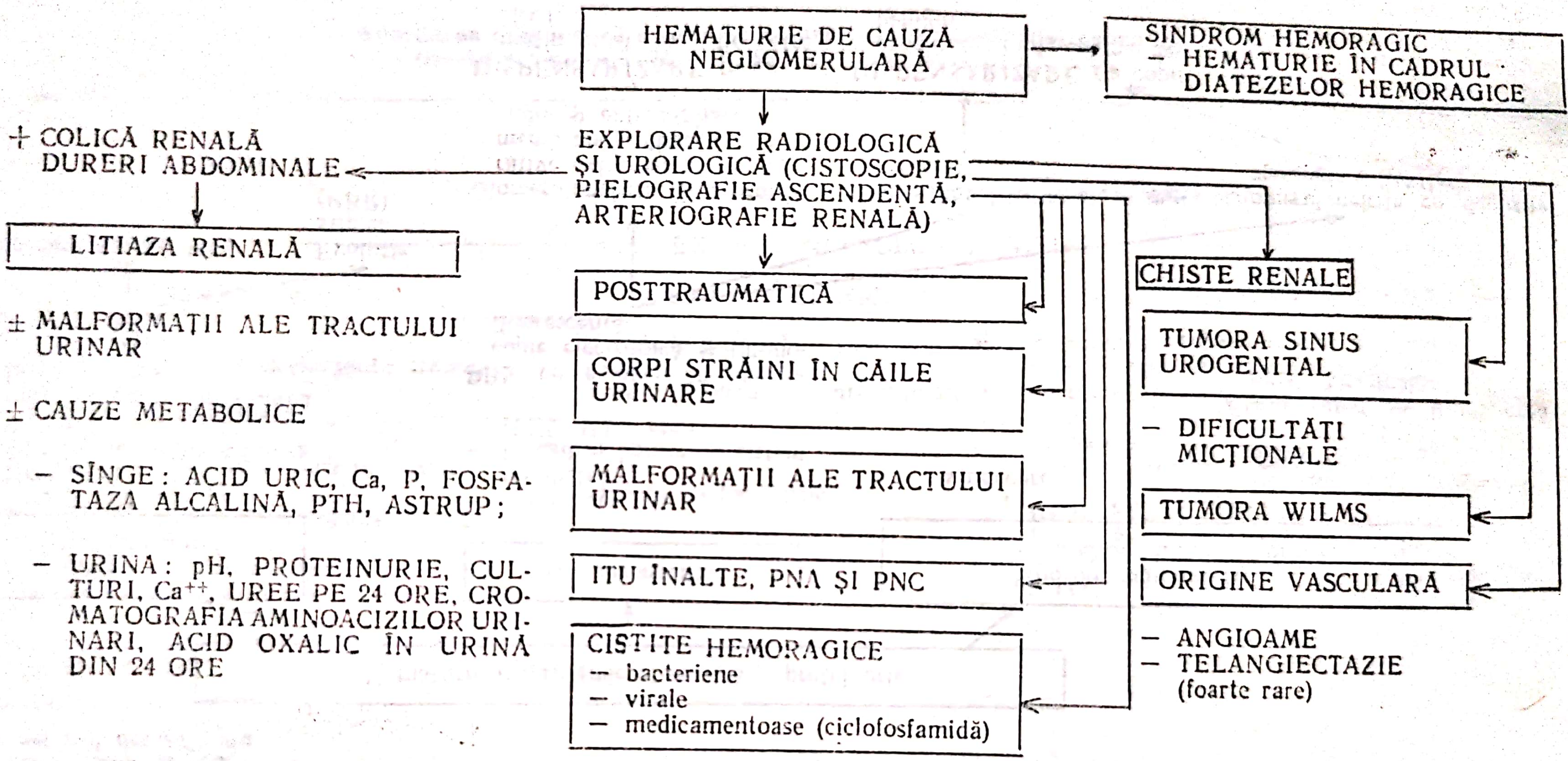
**Sindrom nefroanemic**
- sindrom hemolitic uremic

↓ vindecare

↓ I. Renală rapid progresivă (PBR !) ↓ *Exitus* rapid în insuficiență renală terminală

Tabelul 1.21

**Diagnosticul diferențial al hematuriilor glomerulare**


HEMATURIE DE CAUZĂ NEGLOMERULARĂ
SINDROM HEMORAGIC
– HEMATURIE ÎN CADRUL DIATEZELOR HEMORAGICE
EXPLORARE RADIOLOGICĂ ȘI UROLOGICĂ (CISTOSCOPIE, PIELOGRAFIE ASCENDENTĂ, ARTERIOGRAFIE RENALĂ)
+ COLICĂ RENALĂ
DURERI ABDOMINALE
LITIAZA RENALĂ
± MALFORMAȚII ALE TRACTULUI URINAR
± CAUZE METABOLICE
– SÎNGE: ACID URIC, Ca, P, FOSFATAZA ALCALINĂ, PTH, ASTRUP;
– URINA: pH, PROTEINURIE, CULTURI, Ca⁺⁺, UREE PE 24 ORE, CROMATOGRAFIA AMINOACIZILOR URINARI, ACID OXALIC ÎN URINĂ DIN 24 ORE
POSTTRAUMATICĂ
CORPI STRĂINI ÎN CĂILE URINARE
MALFORMAȚII ALE TRACTULUI URINAR
ITU ÎNALTE, PNA ȘI PNC
CISTITE HEMORAGICE
— bacteriene
— virale
— medicamentoase (ciclofosfamidă)
CHISTE RENALE
TUMORA SINUS UROGENITAL
– DIFICULTĂȚI MICȚIONALE
TUMORA WILMS
ORIGINE VASCULARĂ
– ANGIOAME
– TELANGIECTAZIE
(foarte rare)

- 1. FALSE HEMATURII:
  - — eliminare în exces de acid uric (scutecele la sugar sînt colorate în roz, lizereu rozat)
  - — hemoglobinurie
  - — eliminare de substanțe medicamentoase (fenolftaleină)
  - — eliminare de pigmenți biliari (urini hipercrome, „ca berea")
  - — coloranți din unele produse alimentare
  - — cromogeni vegetali (antocianinele din sfeclă)
  - — contaminare cu bacterii cromogene (*Serratia Marcescens*: roșu)
- 2. EXCEPȚIONAL HEMATURIA ESTE IZOLATĂ ÎN DIATEZELE HEMORAGICE.

*Tabelul 1.22*

**Diagnosticul diferențial al hematuriei macroscopice recidivante**

(modificată după P. Royer, 1975)

HEMATURIE MACROSCOPICA RECIDIVANTA

| GLOMERULONEFRITA SEGMENTARĂ ȘI FOCALĂ, CU DEPOZITE IgA/IgG MEZANGIALE (BOALA BERGER) | LITIAZA RENALĂ | CAUZE UROLOGICE:<br>— MALFORMAȚII ALE TRACTULUI URINAR<br>— CORPI STRĂINI<br>— TUMORI | SINDROM ALPORT | GLOMERULONEFRITE PERSISTENTE (cauză rară) | GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTINFECȚIOASĂ (cauză excepțională) | TUBERCULOZA RENALĂ (cauză excepțională adolescent) | HEMATURIA BENIGNĂ RECIDIVANTĂ FAMILIALĂ | HEMATURIA ALERGICĂ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| — puseele de macrohematurie legate de infecții;<br>— hematurie macroscopică recidivantă ± hematurie persistentă;<br>— proteinurie asociată (limitată cantitativ, prezentă în perioada de macrohematurie);<br>— PBR cu studiu în imunofluorescență: depozitare de Ig A/Ig G în mezangiu);<br>— prognostic bun în general (necesită urmărire îndelungată) | — istoric familial;<br>— colică renală, dureri abdominale;<br>— Rg. renală, urografie;<br>— studii metabolice (hipercalciurie, cistinurie, oxalurie, uricozurie) | — urografie<br>— uretrocistografie micțională<br>— uretroscopie<br>— cistoscopie<br>— pielografie ascendentă<br>— angiografie renală | — anchetă familială<br>— audiogramă<br>— acuitate vizuală<br>— examen oftalmologic<br>— PBR: aspect normal în microscopul optic<br>— imunofluorescență<br>— electronomicroscopic: îngroșarea membranei bazale | — caracter familial (uneori)<br>— C seric persistent ↓<br>— cl. creatinină persistent ↓<br>— HTA<br>— sindrom de retenție azotată<br>— PBR | — la reluarea activității<br>— cu ocazia unor infecții sau eforturi în perioada de convalescență<br>— recăderi<br>— reîmbolnăviri (*second attacks*) | — examen citobacteriologic al urinii<br>— urografie | — nu este bine precizată | — nu este bine precizată |

## 1.4.7. PIURIA

Exprimată prin aspectul tulbure al urinii (persistînd la proba cu acid acetic sau la încălzire) și datorată prezenței leucocitelor alterate — izolate și/sau grupate —, piuria pune pediatrului probleme de diagnostic ce sînt sintetizate în tabelul 1.23.

*Tabelul 1.23*

**Piuria, problemele de diagnostic**

1. *Precizarea noțiunii de piurie* (urină tulbure, persistența la proba cu acid acetic sau la încălzire)

Diagnosticul diferențial se face cu:
- fosfaturia (proba cu acid acetic, încălzirea clarifică urina);
- lipuria (prin studiul sedimentului urinar).

2. *Executarea*

- examenului citobacteriologic al urinii (sediment: leucocite alterate, izolate și/sau în grămezi);
- probei Addis;
- uroculturilor cantitative.

3. *Cercetarea cauzelor piuriei*

A. ITU de origine: — joasă
— înaltă

B. Asocierea cu malformații: hidronefroză prin anomalii ale joncțiunii pieloureterale, calculoză, reflux vezico-ureteral, ureterocel ectopic, obstrucția tractului urinar inferior.
Se practică: urografie, uretrocistografie micțională.

4. *Probe speciale:*

a) Falsă piurie prin număr în exces al celulelor epiteliale
b) Piuria tuberculoasă (persistentă, sterilă la examenele bacteriologice uzuale)
c) Piuria prin fungi *(Candida albicans)* și protozoare *(Trichomonas)* prezenți în căile urinare sau tractul genital
d) Există infecții urinare fără piurie (pielonefrită cronică, tratament cu citostatice, cortizon, liza leucocitelor în urină cu densitate scăzută)
e) Piuria se poate asocia cu o proteinurie (pînă la 1 g/l prin liza leucocitelor = *albuminuria spuria*). Proteinuria izolată nu realizează niciodată urină tulbure, ci un aspect translucid, spumos.

## 1.4.8. DUREREA ÎN PATOLOGIA RENALĂ ȘI A CĂILOR URINARE

Durerea este un simptom frecvent întîlnit în nefrologia și urologia pediatrică, adesea cauza care face bolnavul să se prezinte la medic. Clasificarea etiologică și topografică a durerii este prezentată în tabelul 1.24.

*Tabelul 1.24*

**Durerea în patologia rinichiului și căilor urinare**

(clasificare etiologică și topografică)

| | | |
|---|---|---|
| DURERE CE ȚINE DE PARENCHIMUL RENAL | — rinichiul este, de obicei, nedureros, cu excepția:<br>● obstrucțiilor acute ale tractului urinar superior;<br>● infecției acute și inflamației acute renale (inclusiv de patogenie imunologică);<br>● tulburărilor vasculare | |
| DURERE ÎN AFECȚIUNILE TRACTULUI URINAR | BAZINET ȘI CALICE | = durere lombară |
| | URETERE | = durere lombară în flanc, descendentă, iradiind în regiunea inghinală și organele genitale externe |
| | VEZICA URINARĂ | = durere hipogastrică și/sau uretrală |
| | URETRA | = durere uretrală la micțiune |
| DURERE LOMBARĂ (LOCALIZATĂ) | — hidronefroză<br>— megaureter<br>— pielonefrită acută<br>— glomerulonefrită acută<br>— pielonefrită cronică (?) | |
| DURERE URETERALĂ COLICATIVĂ (DESCENDENTĂ) | — calculoză bazinetală și ureterală<br>— obstrucție la joncțiunea pieloureterală<br>— megaureter | |
| DURERE HIPOGASTRICĂ ILEOLOMBARĂ, ASCENDENTĂ MICȚIONALĂ | — refluxul vezicoureteral | |
| DURERE ABDOMINALĂ (VAGĂ, RECURENTĂ) | — malformații renoureterale | — duplicație ureterală<br>— ureter bifid<br>— calculoză (?)<br>— rinichi în potcoavă (?) |
| DURERE VEZICALĂ (LOCALĂ ȘI URETRALĂ) | — infecție urinară (cistită)<br>— calculoză vezicală<br>— corp străin intravezical | |

## 1.4.9. DISURIA

Se definește ca micțiune dureroasă, de durată mai mare și cu efort. Condițiile desfășurării normale ale actului micțional sînt:

— capacitatea detrusorului vezical de a se contracta normal;

— colul vezical să se afle liber;

— coordonarea normală între contracția detrusorului și deschiderea colului vezical;

— uretră liberă și cu elasticitate normală;

— reglare nervoasă integră.

Toate procesele patologice care interferă cu desfășurarea normală a micțiunii pot conduce la disurie. O prezentare a acestora, ca și a aspectelor semiologice ale disuriei este înfățișată în tabelul 1.25.

*Tabelul 1.25*

**Disuria — aspecte semiologice și etiologice la copil**

SEMIOLOGIE SPECIALĂ
- — disurie inițială
- — disurie terminală
- — disurie totală

*Consecințe :*
- — stagnare vezicală : micțiuni dificile, frecvente, imperioase, dureroase
- — distensie vezicală : glob vezical, incontinență prin „prea plin“
- — retenție vezicală completă (falsă anurie)

SEMIOLOGIE NESPECIFICĂ
- — episod febril
- — tulburări digestive
- — polidipsie
- — tulburarea stării generale
- — semne de infecție urinară

*Etiologie :*

a) OBSTRUCȚIA TRACTULUI URINAR INFERIOR
- — obstacol cervicouretral
  - ● calcul, corp străin intravezical
  - ● ureterocel, obstruînd colul vezical
  - ● maladia colului vezical
  - ● valve de uretră posterioară
  - ● diverticul de uretră
  - ● calcul uretral
  - ● corp străin inclavat în uretră
  - ● fimoză strînsă și stenoză meatală

b) INFECȚIA TRACTULUI URINAR INFERIOR (uretrocistită)

c) VEZICA NEUROGENĂ (insuficiența detrusorului, vezi tabelul 1.43 și cap. 1.6.6.10)

## 1.4.10. FORMAȚIUNILE TUMORALE ABDOMINOPELVINE

Găsirea unei formațiuni tumorale cu localizare abdominopelvină la copil pune importante probleme de diagnostic de sediu și etiologie al acesteia.

O listă a principalelor formațiuni tumorale abdominopelvine la copil, în funcție și de rezultatele celor două principale metode de explorare clinică a abdomenului : palparea și tușeul rectal, este prezentată în *tabelele 1.26, 1.27.*

*Tabelul 1.26*

**Formațiuni tumorale abdominale la copil și adolescent**

*Sediul precizat prin palpare abdominală*

| | |
|---|---|
| LINIE MEDIANĂ | — vezică urinară destinsă (retenție de urină) ;<br>— fecaloame în ampula rectală destinsă (megacolon „idiopatic“ varianta atonă)<br>— uter gravid ;<br>— chist de mezenter ;<br>— chiste și tumori pancreatice ;<br>— tumori gastrice (rare la copil) ;<br>— duplicație intestinală |

*Tabelul 1.26* (continuare)

| | |
|---|---|
| FOSELE ILIACE, FLANCURI | — fecaloame (stînga);<br>— abces apendicular (dreapta), tumori cu punct de plecare apendicular: tumori ale țesutului enterocromafin (*flush syndrom*, diaree);<br>— tumoră ovariană;<br>— tumori de invaginație:<br>● acută (sindrom ocluziv acut, rectoragie);<br>● cronică-recidivantă: limfosarcom intestinal sediul variabil de la un moment la altul, sindrom subocluziv<br>— rinichi mărit de volum (contact lombar; vezi tabelul 1.28) |
| HIPOCONDRUL DREPT | — hepatomegalie<br>— chiste și tumori hepatice<br>— chist de coledoc |
| HIPOCONDRUL STÎNG | — hematom splenic subcapsular (mononucleoză infecțioasă, traumatisme)<br>— abces splenic (rar);<br>— splenomegalie;<br>— chiste și tumori splenice (rare) |

*Tabelul 1.27*

**Formațiuni tumorale abdominale la copil și adolescent**

*Sediul precizat prin tușeu rectal*

| | |
|---|---|
| TUMORI INTRAPERITONEALE | — abces apendicular<br>— tumoră ovariană<br>— tumoră cu punct de plecare apendicular<br>— tumoră de invaginație (degetul scoate sînge în invaginația acută!) |
| TUMORI RETRORECTALE | — neuroblastom sacrat<br>— teratom sacrococcigian<br>— meningiom<br>— duplicație rectală |
| FORMAȚIUNI TUMORALE URETERALE | — megaureter obstructiv<br>— ureterocel ectopic<br>— calculi ureterali |
| FORMAȚIUNI TUMORALE VEZICALE | — tumori: rabdomiosarcoame<br>— calculi<br>— diverticuli (expansiuni chistice) |
| FORMAȚIUNI TUMORALE CE ȚIN DE PROSTATĂ ȘI URETRA PROSTATICĂ | — abces prostatic<br>— hematom periprostatic<br>— calculi<br>— tumori (rabdomiosarcoame) |
| FORMAȚIUNI TUMORALE CE ȚIN DE UTER | — uter gravid (adolescentă)<br>— sarcom |
| FORMAȚIUNI TUMORALE CE ȚIN DE VAGIN | — hidrocolpos neonatal (imperforație himenală)<br>— hematocolpos (adolescentă — imperforație himenală)<br>— corpi străini<br>— tumori (rabdomiosarcom) |

## 1.4.11. MĂRIREA DE VOLUM A RINICHILOR (NEFROMEGALIA)

Şi nefromegalia este o problemă de practică pediatrică curentă. Principalele aspecte de diagnostic etiologic şi diagnostic diferenţial — clinic şi radiologic — sînt înfăţişate în tabelul 1.28.

*Tabelul 1.28*

**Mărirea de volum a rinichilor (nefromegalie)**

A. *Cauzele cele mai frecvente*

| | |
|---|---|
| La naştere | — rinichi polichistic<br>— hidronefroză prin obstrucţie pieloureterală<br>— tumori |
| Perioada neonatală | — tromboza venei renale<br>— hematom al suprarenalei<br>— supuraţie metastatică<br>— hidronefroză infectată |
| 1—6 luni | — rinichi polichistic<br>— hidronefroză prin obstrucţie pieloureterală |
| 6 luni—4 ani | — tumori (Wilms, neuroblastom), infiltraţie în unele leucemii<br>— hidronefroză<br>— supuraţie (abces perinefretic) |
| în copilăria a 2-a şi a 3-a | — tumoră Wilms<br>— neuroblastom (suprarenală)<br>— hidronefroză ± megaureter<br>— pionefroză<br>— abces renal<br>— flegmon perinefretic |

B. *Diagnosticul diferenţial în caz de suspiciune de rinichi mărit de volum*

| *Clinic* | *Radiologic* |
|---|---|
| — tumoră hepatică | — hepatomegalie |
| — splenomegalie şi tumori splenice | — splenomegalie |
| — chist de coledoc | — tumori ale lanţului simpatic abdominal |
| — tumoră abdominală ganglionară | — tumori ganglionare paraaortice |
| | — tumori de origine intestinală |
| | — tumori mezenterice |
| | — tumori retroperitoneale |

## 1.4.12. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Mai rar izolată, cel mai adesea asociind semne de insuficienţă renală, de glomerulopatie sau de infecţie urinară, hipertensiunea arterială de origine renală constituie un aspect de practică curentă în nefrologia pediatrică. Prezenţa sa impune diferenţierea de cauzele extrarenale de hipertensiune arterială la copil şi precizarea etiologiei sale (tabelul 1.29).

### Cauze de hipertensiune arterială la copil și adolescent
(modificată după J. I. E. Hoffman și P. Stangler, 1977)

| A |  |  |  |  | B | C |
|---|---|---|---|---|---|---|
| EXTRARENALE |  |  |  |  | DE CAUZA RENALĂ ȘI RENOVASCULARĂ | HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ |
| CARDIOVASCULARE | ENDOCRINE | DE CAUZE NERVOASE CENTRALE | BOLI ALE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC | ALTE CAUZE EXTRARENALE |  |  |
| — Coarctația aortei (puls la femurale absent, presiunea arterială diferențiată MS ↑ MI ↓)<br>— Bradicardie sinuzală<br>— Bloc A — V gradul 3<br>— Canal arterial persistent<br>— Fistule arteriovenoase (în toate există debit cardiac crescut și presiune diastolică scăzută) | — Tireotoxicoză (presiunea diastolică ↓)<br>— Feocromocitom (HTA acută sau cronică, transpirații, hiperglicemie, glicozurie)<br>— Neuroblastom (catecolamine urinare)<br>— Hiperplazia corticosuprarenalei<br>— Tumori secretante de aldosteron, hiperaldosteronism primar (hipernatremie, hipokaliemie, alcaloză metabolică, volum plasmatic ↑)<br>— Sindroame adrenogenitale: deficiența 11-β hidroxilazei și 17 α-hidroxilazei)<br>— Sd.Cushing (hipercorticism) | — Hipertensiunea intracraniană<br>— Encefalită<br>— Leziuni diencefalice<br>— După neurochirurgie | — Poliomielită<br>— Sd. Guillain-Barré<br>— Disautonomia familială | — Intoxicații Pb (colici abdominale, constipație, neuropatie periferică, encefalopatie, anemie, glicozurie, porfirine urinare ↑ Pb seric sau Pb urinar ↑)<br>Hg<br>— Hipervolemie — hipernatremie (exces perfuzional)<br>— Terapie cu cortizon<br>— Supradozaj de amine simpatomimetice<br>— Contraceptive orale<br>— Terapie cu doze mari de testosteron<br>— Porfirie acută intermitentă<br>— Hipercalcemie idiopatică<br>— Acrodinie | — Pielonefrite acute și cronice<br>— Glomerulonefrite cronice<br>— Sindrom hemolitic-uremic<br>— Rinichi polichistic<br>— Hipoplazie renală<br>— Hidronefroză<br>— Stenoza arterei renale: — congenitală<br>— compresiune<br>— fistulă arteriovenoasă<br>— anevrism<br>— tromboză, embolie<br>— displazie fibromusculară a arterei renale |  |

## 1.4.13. UROPATIA OBSTRUCTIVĂ

Este un termen folosit în nefrologia și urologia pediatrică pentru a denumi tabloul clinic rezultat ca urmare a malformațiilor tractului urinar, care interferă cu scurgerea normală a urinii.

Ca variantă — denumind un tablou particular : obstrucția căilor urinare superioare sau cu răsunet asupra rinichilor — se folosește și termenul de *nefropatie obstructivă.*

De asemenea, prin frecvență și gravitate, în cadrul uropatiei obstructive, un loc particular îl ocupă disfuncția vezicală condiționată de tulburarea controlului nervos asupra vezicii urinare : *vezica neurogenă.*

În tabelele 1.30, 1.31 și 1.32 sînt înfățișate :

1) Simptomele uropatiei obstructive joase la copil ;

2) Particularitățile simptomatologiei uropatiei obstructive la diverse vîrste ;

3) Nefropatia obstructivă.

*Tabelul 1.30*

**Simptomele uropatiei obstructive joase la copil**

---

*OBSTRUCȚIA ACUTĂ (retenția acută de urină)*
- Imposibilitatea de a urina
- Tenesme vezicale
- Glob vezical dureros

*OBSTRUCȚIA CRONICĂ*
- Polakiurie, disurie, incontinență de urină („prin prea plin"), urgență micțională, iscurie paradoxală, enurezis
- Urini tulburi, hematurie
- Retenție acută de urină
- Dureri „renale"

---

*EXAMENUL CLINIC AL APARATULUI URINAR ȘI URMĂRIREA MICȚIUNILOR ÎN UROPATIA OBSTRUCTIVĂ JOASĂ LA COPIL*

1) *Modalitatea de micțiune :* musculatura abdominală în tensiune, poziție ghemuită, alungirea penisului, *facies* suferind în cursul micțiunii forțate

2) *Tipul jetului de urină :*
   - traiectorie lungă, jet gros și de durată scurtă ;
   - jet înlocuit cu scurgerea a cîtorva picături după efort micțional ;
   - alternanța de jet eficace și slab ;
   - picături de urină postmicționale.

3) *Examen obiectiv urologic :*
   - examenul prepuțului și al meatului uretral (fimoză strînsă, stenoză meatală) ;
   - glob vezical ;
   - dureri abdominale și/sau lombare ;
   - rinichi palpabili ;
   - explorare rectală ; reflexul anal și bulbo-cavernos, manevra Credé.

4) *Examen clinic general :*
   a) *Semne generale :* hipotrofie staturoponderală ; paloare, apatie, oboseală
   b) *Semne de infecție :* febră, leucocitoză, colaps (șoc infecțios) ; piurie, ITU recidivante, hematurie (rară) ;
   c) *Semne gastrointestinale* (pe primul plan la sugar) : anorexie, vărsături, diaree, deshidratare, scădere ponderală
   d) *Semne abdominale :* distensie abdominală (megavezică, meteorism abdominal, ascită la nou-născut)
   e) *Alte semne urinare :* detritus de săruri (nisip) în urină, calculi în urină
   f) *Semne de insuficiență renală cronică :* anemie ; hipertensiune arterială ; acidoză metabolică ; hiperazotemie ; tulburări electrolitice

*Tabelul 1.31*

### Particularități ale simptomatologiei uropatiei obstructive în perioada neonatală

1) *Nou născut :*
   - Anuria primară (și secundară)
   - Ascită neonatală
   - *Prune belly syndrome* (agenezia/hipogenezia peretelui muscular abdominal)
2) *1-a săptămînă de viață:*
   - oligurie, micțiuni cu efort, jet urinar dificil, „cu picătura";
   - distensie abdominală (ascită, megavezică, meteorism);
   - semne digestive: anorexie, vărsături, diaree, deshidratare acută, scădere sau staționare ponderală;
   - semne generale de infecție: hipotermie, febră, șoc infecțios;
   - semne urinare de infecție: piurie; piurie + hematurie;
   - semne de insuficiență renală: hiperazotemie, acidoză metabolică, hiperkaliemie, hiponatremie, comă, convulsii

*Tabelul 1.32*

### „Nefropatia obstructivă" (uropatia obstructivă înaltă) la copil

*Semnele nefropatiei obstructive :*

- Dureri „renale"
- Creșterea de volum a rinichiului
- Poliuria
- Infecții urinare recidivante sau refractare la tratament
- Deteriorarea neexplicată a funcției renale
- Hipertensiune arterială

*Criterii de evaluare a funcției renale (a „nefropatiei obstructive") în uropatia obstructivă la copil :*

*Obstrucție joasă* ⟶ *Interesare renală bilaterală*
(subvezicală, vezicală)
- Uree, creatinină sanguină
- *Clearance* de creatinină
- Proba de concentrare
- Urografia endovenoasă
- Scintigrafia renală
- Nefrograma izotopică
- Ionograma sanguină
- Ionograma urinară
- Astrup
- pH urinar, sediment urinar

*Obstrucție înaltă* ⟶ *Interesare renală unilaterală :*
(supravezicală)
- Cateterism ureteral bilateral
- Urografia endovenoasă
- Scintigrafia renală
- Nefrograma izotopică

Dr. Mariana Nica

## 1.4.14. **VEZICA NEUROGENĂ** (vezi cap. 1.6.6.10)

## 1.4.15. CRISTALURIA

Se definește prin cristalurie prezența de cristale în urină. În practica de nefrologie pediatrică, cele mai frecvente sînt leziunile căii urinare cu mecanism neprecizat de producere („litiază idiopatică" sau secundare obstrucțiilor și infecțiilor cronice sau recidivante ale tractului urinar) (fig. 1.24 ; 1.25 ; 1.26 ; 1.27).

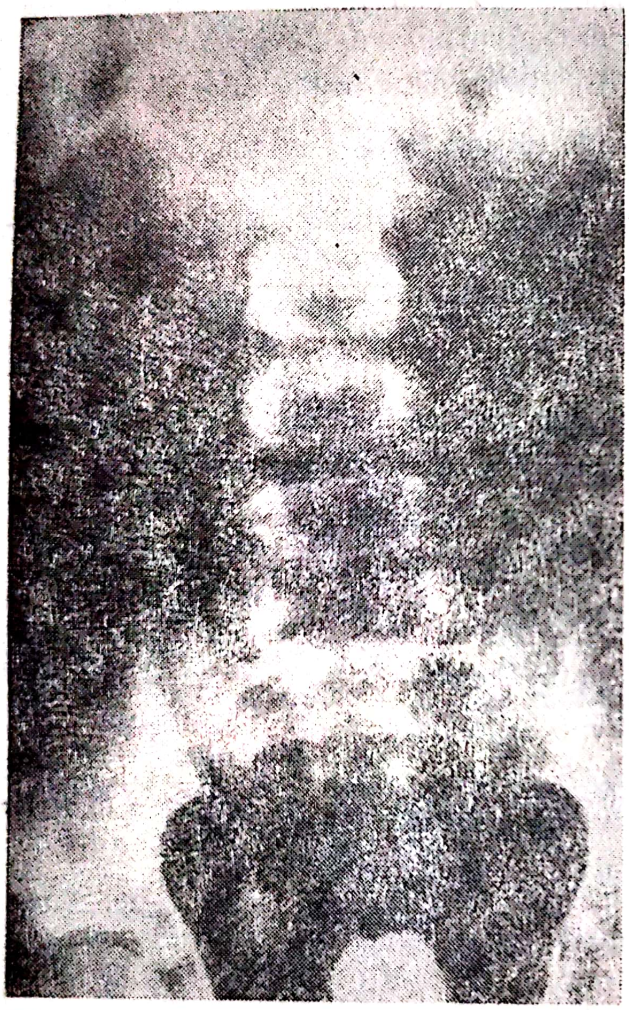


*Fig. 1.24.* Calculoză a căilor urinare. Radiografie abdominală fără substanță de contrast, evidențiind prezența calculilor radioopaci (colecția dr. I. Balaban).

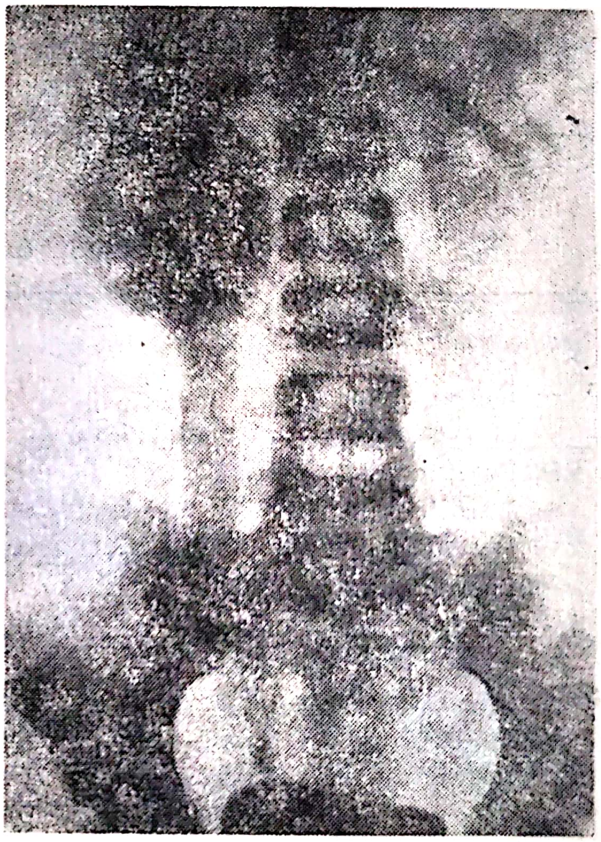


*Fig. 1.25.* Calculoză (în porțiunea inferioară a ureterului drept). Megaureter și hidronefroză secundară obstrucției (colecția dr. I. Balaban).

În cele ce urmează ne vom referi la cristalurie asociată în general cu nefrolitiază secundară unor cauze metabolice generale sau unei tulburări de reabsorbție tubulară a unor substanțe potențial litogene.

În practica pediatrică se întîlnesc :

a) *cistinuria ereditară.* Este o boală metabolică congenitală, cu transmisie autosomal recesivă. Urina conține în exces : ornitină, arginină, lizină, cistină. Se asociază în cele mai multe cazuri cu tulburarea absorbției intestinale a acestor 4 aminoacizi. Se datorește scăderii reabsorbției tubulare a acestor aminoacizi.

Cistina este relativ insolubilă la pH-ul normal al urinii ; cristalele de cistină agregă relativ ușor în sistemul colector, conducînd la formarea de calculi. Manifestările clinice constau în : hematurie, colică renală, disurie, infecție urinară secundară și debutează deseori în copilărie.

În urină se pun în evidență numeroase cristale hexagonale.

*Diagnosticul de laborator :*

1) Se adaugă la 5 ml urină 1 picătură de amoniac concentrat și 2 ml cianură de sodiu. După amestecare se lasă în stativ 10 minute. Se adaugă apoi soluție de nitroprusiat de sodiu 5%, picătură cu picătură. Prezența în exces a cistinei dă o reacție de culoare roșie purpurie.

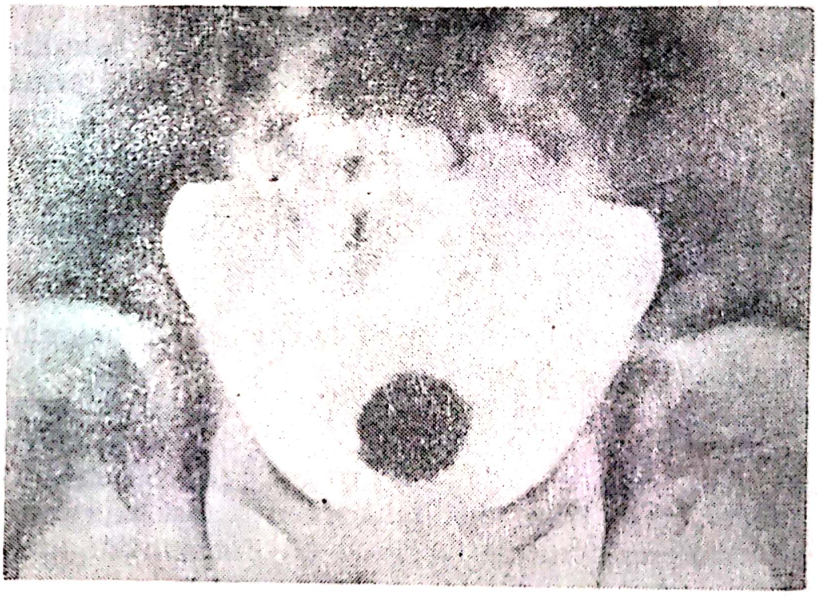


*Fig. 1.26.* Calcul vezical stratificat (colecția dr. I. Balaban).

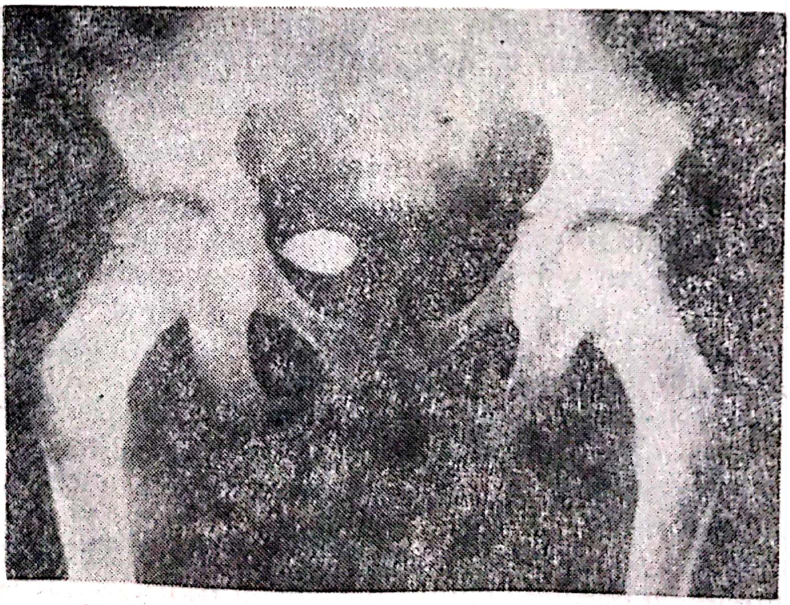


*Fig. 1.27.* Calculoză a căilor urinare (calcul radioopac).

2) Cromatografia urinară evidențiază eliminări crescute de ornitină*, arginină*, lizină* și cistină*.

*Tratamentul* constă în :

1) Reducerea alimentelor cu conținut bogat de metionină (brînzeturi).

---

* Vezi și cap. 3 „Boli metabolice" (cap. 3.5.13).

2) Alcalinizarea urinii : $NaHCO_3$ per os, 2—5 g/zi, pînă ce pH-ul urinar este în jur de 7.

3) Asigurarea unei diureze abundente (2—3 l/zi).

4) D-penicilamină și N-acetil-D-penicilamină în doze de 1—2 g/zi i.m. Sînt agenți chelatori, efectivi în prevenirea formării calculilor și dizolvarea unora din calculii vechi.

b) *Oxaluria (oxaloza) ereditară.*[*] Este o boală metabolică congenitală rară. Defectul interesează degradarea metabolică a glioxalatului, cu formarea excesivă de oxalați și alți derivați ai glioxalului, care sînt eliminați în urină. Eliminarea în exces de oxalat conduce la nefrocalcinoză și formarea de calculi de oxalat de calciu. O dată cu instalarea insuficienței renale cronice, hiperoxaluria dispare și se depun cristale de oxalați în alte organe (oxaloză). Debutul afecțiunii este înainte de 5 ani, 80% dintre cazuri ating stadiul de insuficiență renală terminală înainte de 20 de ani.

*Diagnosticul de laborator :*

— Creșterea oxaluriei ($N < 20$ mg/zi, patologic valori crescute de peste 5 ori) ;

— Prezența de oxalat de calciu în urină și de calculi de oxalat de calciu.

*Tratamentul* constă în :

1) Restricție dietetică (reducerea glucidelor, ciocolatei, cacao etc.), puțin satisfăcătoare însă.

2) Creșterea solubilității oxalatului în urină : administrarea de hidroxid de magneziu *per os*, fosfat de sodiu, piridoxină.

c) *Xantinuria*[**]. Este foarte rară. Se datorește deficienței xantin-oxidazei, care transformă hipoxantina și xantina în acid uric. În urină se notează cristalurie (cristale cu extremități ascuțite), se formează calculi radiotransparenți.

*Diagnosticul de laborator :* se face prin reacția urinei cu murexid (culoare roșie) și prin spectrofotometria urinei. Xantinuria este crescută peste 15 mg/1,73 $m^2$/zi.

*Tratamentul :*

1) Alcalinizarea urinii (întocmai ca la cistinurie).

2) Allopurinol : 5—10 mg/kg/zi, *per os*. Diminuă secreția xantinei, crescînd secreția de hipoxantină, care este mult mai solubilă în urină.

d) *Glicinuria ereditară*[***]. Este o boală metabolică congenitală rară, caracterizată printr-un deficit al reabsorbției tubulare a glicinei. Glicinuria este crescută, valorile serice ale glicinei sînt normale. Transmisia ereditară pare să fie autosomal dominantă. Există tendință crescută la formarea de calculi de oxalat de calciu. Diagnosticul de laborator se face pe cromatografia aminoacizilor urinari. Nu există tratament specific.

e) *Litiaza urică*[****]. Este mai rară la copil, comparativ cu adultul. Patogenic, se întîlnesc 3 situații :

1) Litiaze cu hiperuricemie ; secundare tratamentului neoplaziilor (boli mieloproliferative, unele cancere ale copilului) sau în cadrul sindromului Lesch-Nyhan, caracterizat printr-un deficit ereditar al hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei. Sindromul Lesch-Nyhan se traduce

---

[*] Vezi și cap. 3.5.5.5.

[**] Vezi și cap. 3.9.4.5.3.

[***] Vezi și cap. 3.5.5.3.

[****] Vezi și cap. 3.9.4.

prin : hiperuricemie, encefalopatie cronică infantilă, tendință la automutilare, anemie macrocitară, nefropatie interstițială de tip gutos, asociată sau nu unei litiaze renale.

2) Litiaze cu hiperuricozurie, fără hiperuricemie, ca în tratamentul cu probenecid sau în regimurile prea bogate în proteine și acizi nucleici.

3) Litiază urică idiopatică ereditară, datorată probabil unei tulburări primitive izolate a reabsorbției tubulare. Se transmite autosomal recesiv : litiaza este precoce și recidivantă iar pH-ul urinar este alcalin.

*Tratamentul* constă în :

1) Restricții dietetice (limitarea proteinelor animale și în special a viscerelor de animale tinere, bogate în acizi nucleici) ;

2) Alcalinizarea urinilor (ca la cistinurie) ;

3) Tratamentul cu Allopurinol, 5—10 mg/kg/zi, *per os*, care împiedică recidivele și realizează disoluția unor calculi deja constituiți.

f) *Litiazele calcice asociate cu hipercalcemie.* Se întîlnesc destul de frecvent în practica pediatrică. Se caracterizează prin hipercalciurie, asociată prezenței de fosfat și oxalat de calciu. Se formează calculi radioopaci, frecvent multipli. Sînt asociate deseori unei nefrocalcinoze.

Tabelul 1.33 înfățișează situațiile ce conduc la nefrolitiază, asociate sau nu cu nefrocalcinoză și hipercalcemie.

*Tabelul 1.33*

**Litiaze renale asociate sau nu cu nefrocalcinoză și hipercalcemie**
(modificat după J. A. James, 18)

1. *Fără hipercalcemie*
   a. Acidoza tubulară renală
   b. Uropatia obstructivă ± ITU
   c. Boala microchistică medulară
   d. Alcalozele persistente
   e. Terapia cortizonică
   f. Intoxicația cu $HgCl_2$
   g. Hipercalciuria idiopatică
2. *Cu hipercalcemie*
   a. Imobilizarea prelungită
   b. Terapia cortizonică
   c. Hiperparatiroidismul
   d. Intoxicația cu vitamina D
   e. Hipercalcemia idiopatică

*Fig. 1.28.* Calculoză multiplă (pielocalicеală) stîngă (colecția dr. I. Balaban).

*Diagnosticul de laborator* se face pe :

— evidențierea hipercalciuriei, asociate sau nu cu hipercalcemie ;

— examenul cristalografic și biochimic al calculilor îndepărtați chirurgical ;

— radiografia abdominală pe gol (calculi radioopaci, deseori multipli) (fig. 1.28).

— urografia endovenoasă (utilă în diferențierea densificărilor calcare intraparenchimatoase).

*Tratamentul* constă în :

1) Îndepărtarea chirurgicală a calculilor
2) Tratamentul infecțiilor asociate
3) Aport bogat de lichide
4) Administrarea *per os* a unui amestec de săruri de fosfați sau a sărurilor de magneziu pentru a limita refacerea calculilor.

### 1.4.16. SINDROMUL NEFROTIC (VEZI CAP. 1.9)

### 1.4.17. INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Constituie termenul final de evoluție al nefropatiilor progresive, caracterizat prin distrucție nefronică progresivă (vezi 1.17).

### 1.4.18. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Este un sindrom clinico-biologic complex, apărut în cursul evoluției multor nefropatii acute sau participări renale de boli generale, caracterizat prin scoaterea din funcție brutală, dar deseori reversibilă a nefronilor (vezi 1.16).

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ASNES R. S., MONES R. L. — "Pollakiuria", *Pediatrics*, 1973, 52, 615.
2. AYOUB E. M., VERNIER R. L. — "Benign recurrent hematuria", *Am. J. Dis. Child.*, 1967, 109, 217.
3. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — „Tulburările micțiunii". În : Teodorescu Exarcu I., Ursea N., Manolescu Em., Badiu Gh. : „Fiziologia și fiziopatologia excreției", p. 270—285, Ed. medicală, București, 1980.
4. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — „Modificările volumului urinar (poliuria și oligoanuria)". În : Teodorescu Exarcu I., Ursea N., Manolescu Em., Badiu Gh. : „Fiziologia și fiziopatologia excreției", p. 276—280, Ed. medicală, București, 1980.
5. BECKERMAN R. C., TAUSSIG L. M. — "Hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis in infats with cystic fibrosis", *Pediatrics*, 1979, 63, 580.
6. BERGER M., WARREN M. M., HAYDEN C. K. — "Urinary tract infection in the infant : the unsuspected diagnosis", *Pediatrics*, 1978, 62, 610.
7. BERGER J. — "IgA glomerular deposits in renal disease", *Transplant Proc.*, 1969, 1, 939.
8. BRADLEY M., BENSON E. S. — "Examination of the urine". În : Davidson J., Henry J. B. (eds.) : "Clinical diagnosis by laboratory methods", ed. a XV-a, p. 15—84. W. B. Saunders et Co., Philadelphia, London, Toronto, 1974.
9. CIBERT J., PAUGEAT H. — „Rétention d'urines", Encycl. méd. chir., 18.248 $A^{10}$.
10. CIBERT J., PAUGEAT H. — „Incontinence d'urines", Encycl. méd. chir., 18.250 $A^{10}$.
11. DOBRIN R. S., LARSEN C. D., HOLLIDAY M. A. — "The critically ill child : acute renal failure", *Pediatrics*, 1971, 48, 286.
12. DODGE W. F., WEST E. F., SMITH E. H., BUNCE H. — "Proteinuria and hematuria in school children : epidemiologic and early naturale history", *J. Pediatr.* 1976, 88, 327.
13. EDELMANN C. M. Jr. — "Pediatric kidney disease". Little, Brown and Co., Boston, 1978.

14. EMANUEL B., ARONSON N. — "Neonatal hematuria", *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 204.
15. GOTTET J. — „Étude clinique de la diurèse et ses anomalies", Encycl. méd. chir. 18.016 A¹⁰.
16. INGELFINGER J. R., DAVIES A. E., GRUPE W. B. — "Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting", *Pediatrics*, 1977, 59, 557.
17. JAMES J. A. — "Proteinuria and hematuria in children : diagnosis and assessment", *Pediatr. Clin. N. Am.*, 1976, 23, 807.
18. JAMES J. A. — "Important clinical manifestations of renal disease : recognition, pathogenesis and management". În : James J. A. : "Renal disease in childhood", p. 29—47, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1972.
19. KUNIN C. M. — "Urinary tract infections". În : Green M., Haggerty R. J. (eds.) : "Ambulatory Pediatrics", II, p. 165, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
20. KUNIN C. M. — "Detection, prevention and management of urinary tract infections", 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1974.
21. KUNIN C. M. — "Urinary tract infections ; flow charts (algorithms) for detection and treatment", J.A.M.A., 1975, 233, 458.
22. KUNIN C. M., DE GROOT J. — "Self-screening for significant bacteriuria : evaluation of a dip-strip combination nitrite/culture", J.A.M.A., 1975, 231, 1 349.
23. LOGGIE I. M. H. — "Hypertension in children and adolescents", *Hosp. Pract.*, 1975, 10, 81.
24. LOGGIE I. M. H., NEW M. I., ROBSON A. M. — "Hypertension in the pediatric patient : a reappraisal", *J. Pediat.*, 1979, 94 685.
25. LONDE S. — "Causes of hypertension in the young", *Pediatr. Clin. N. Amer.*, 1978, 25, 55.
26. MC CONVILLE J. M., WEST C. D., MC ADAMS A. J. — "Familial and non-familial benign hematuria", *J. Pediatr.*, 1966, 69, 207.
27. MC LAINE P. N., DRUMMOND K. N. — "Benign persistent asymptomatic proteinuria in childhood", *Pediatrics*, 1970, 46, 548.
28. MEADOW S. R. et al. — "Schönlein-Henoch nephritis", *Am. J. Med.*, 1972, 41, 241.
29. MOORE E. S., GALVEZ M. B. — "Delayed micturition in the newborn period", *J. Pediatr.*, 1972, 80, 867.
30. NEAGU V. — „Urologie", ediţia a III-a revizuită, p. 5—42, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1981.
31. NETER ERWIN — "The microbiological aspects of urinary tract infection". În : Rubin M. I., Barratt T. M. (eds.) : "*Pediatric nephrology*", p. 646—661, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
32. NUMAZAKI Y. et all. — "Further study on acute hemorrhagic cystitis due to adenovirus type 11". *N. Engl. J. Med.*, 1973, 284, 344.
33. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Simptome şi sindrome în bolile rinichiului şi căilor urinare la copil". În : Popescu V., Arion C., Dragomir D. : „Nefrologie pediatrică", p. 70—104, Litografia I.M.F. Bucureşti, 1981.
34. RANDOLPH M. F., WOODS S. E., HUDSON C.J., KLAUBER G. T. — "Home screening for the detection of urinary tract infection in infancy", *Med. Lett.*, 1974, 1, 13.
35. ROY L. P., FISH A. J., VERNIER R. L., MICHAEL A. F. — "Recurrent macroscopic hematuria, focal nephritis and mesangial deposition of immunoglobulin and complement", *J. Pediatr.*, 1973, 82, 767.
36. ROYER P., HABIB H., MATHIEU H., BROYER M. — „Néphrologie pédiatrique", second edition, p. 96—106 şi 207—215, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1975.
37. RUBIN M. I., MALIAH T. — "Urine and urinalysis". În : Rubin M. I., Barratt T. M. „Pediatric Nephrology", p. 84—104. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
38. SHERMAN R. L., CHURG J., JUDIS M. — "Hereditary nephritis with a characteristic renal lesion", *Am. J. Med.*, 1974, 56, 44.
39. URSEA N., TEODORESCU EXARCU I. — „Proteinuria. Chiluria. Hemoglobinuria. Hematuria. Leucocituria şi piuria. Cilindruria". În : Teodorescu Exarcu I. (sub red.) : „Fiziologia şi fiziopatologia excreţiei", p. 281—301, Ed. medicală, Bucureşti, 1980.

40. WAGNER M. G., SMITH F. G., TINGLOF B. O., CORNBERG E. — "Epidemiology of proteinuria. A study of 4807 school children", *J. Pediatr.*, 1968, 73, 825.
41. ZOSIN C. (sub red.) — „Nefrologie clinică", Ed. medicală, București, 1979.
42. * * * — Microstix and other office tests or detection of urinary tract infection. *Med. Lett.*, 1974, 1, 13.
43. * * * — Screening school children for urologic disease. Statement by the Section on Urology. American Academy for Pediatrics. *Pediatrics*, 1977, 60, 239.

## 1.5. MALFORMAȚIILE ȘI ANOMALIILE STRUCTURALE CONGENITALE ALE RINICHIULUI (tabelul 1.34)

### 1.5.1. ANOMALIILE DE NUMĂR, POZIȚIE ȘI FORMĂ

#### 1.5.1.1. RINICHII SUPRANUMERARI

Sînt foarte rar întîlniți în practica pediatrică. Termenul se referă la juxtapunerea a 2 sau mai multe segmente de parenchim renal, drenate de sisteme excretorii autonome. Nu au semnificație funcțională sau patologică ; pot fi asimptomatici sau pot constitui sediul unor manifestări nespecifice (dureri lombare, infecții ale tractului urinar, hematurie macroscopică și microscopică). Urografia nu reușește să individualizeze parenchimele independente, încît diagnosticul este de duplicitate sau bifiditate a sistemului excretor. Nu există indicații specifice de tratament (indicația de nefrectomie ține de patologia asociată — obstructivă sau tumorală — rinichiului supranumerar).

*Tabelul 1.34*

**Malformațiile și anomaliile structurale congenitale ale rinichiului**

I. *Anomalii de număr, poziție și formă*
  A) Rinichii supranumerari
  B) Agenezia renală unilaterală
  C) Ectopia renală
  D) Malrotația renală
  E) Simfizele renale

II. *Anomalii de dezvoltare*
  A) Hipoplazia renală
    1. Hipoplazia renală simplă
    2. Hipoplazia oligomeganefronică
    3. Hipoplazia cu displazie
    4. Hipoplazia multichistică
    5. Hipoplazia segmentară
  B) Displazia renală
    1. Rinichii multichistici
    2. Rinichii aplastici
    3. Displazia renală generalizată

*Tabelul 1.34* (continuare)

4. Displaziile renale corticale
5. Displaziile renale medulare
6. Displaziile renale ereditare

III. *Bolile renale chistice*

A) Boli renale chistice tumorale* unilaterale
   1. Displazia renală multichistică unilaterală
   2. Chistul renal solitar
   3. Chistadenomul renal

B) Boli renale chistice tumorale* bilaterale
   1. Boala polichistică renală de tip adult
   2. Boala polichistică hepatorenală de tip infantil
   3. Boala polichistică hepatorenală juvenilă
   4. Displazia chistică familială bilaterală a rinichilor, ficatului şi pancreasului

C) Boli renale chistice netumorale*
   1. Chistele renale displazice
      - Displazia chistică a cortexului renal asociată cu obstrucţia joasă a tractului urinar
      - Displazia chistică segmentară
   2. Chistele renale malformative
      - Diverticulul caliceal (chistul renal pielogenic)
      - Chistele parapielice

IV. *Alte anomalii structurale renale congenitale*

A) Hipertrofia piramidelor renale

B) Nefronoftizia juvenilă ereditară

C) Boala Cacchi-Ricci (ectazia canaliculară precaliceală)

D) Sindroame complexe
   - Sindromul hepatocerebrorenal Zellweger
   - Boala microchistică renală
   - Sindroame nefrotice congenitale
   - Trisomiile D şi E
   - Scleroza tuberoasă Bourneville

---

* „Tumoral“ în sensul de rinichi palpabil, mărit de volum.

### 1.5.1.2. AGENEZIA RENALĂ UNILATERALĂ

Frecvenţa acestei anomalii este apreciată la aproximativ 1 : 1 000 nou-născuţi vii. Peste 3/4 din cazuri sînt diagnosticate înainte de vîrsta de 6 ani. De obicei însoţeşte alte anomalii congenitale cu localizare la nivelul aparatului genital, ale tubului digestiv ş.a. (vezi tabelul 1.35).

*Tabelul 1.35*

**Anomalii frecvent asociate ageneziei renale unilaterale**

- Agenezia testiculară unilaterală
- Aplazia vaginală
- Duplicitatea tractului genital asociată cu hematocolpos
- Ageneziile sau malformaţiile uterine
- Anomaliile vertebrale
- Malformaţiile ano-rectale
- Sindromul Turner
- Monomelia cu ectrourie congenitală (agenezia renală de partea ectrouriei)

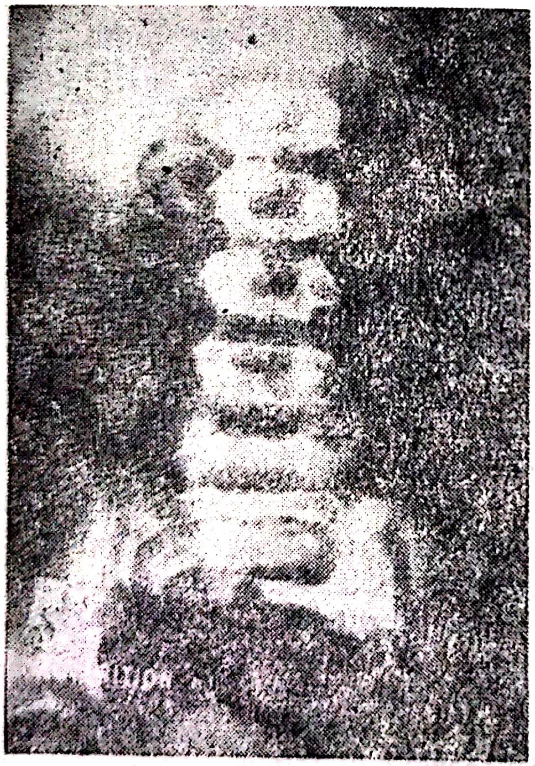
Agenezia renală unilaterală nu are simptomatologie proprie ; de obicei patologia rinichiului prezent (infecțioasă, obstructivă sau tumorală) duce la descoperirea anomaliei cu ocazia efectuării urografiei. Alteori, descoperirea este cauzată de examenul de bilanț a unor anomalii congenitale care se asociază frecvent cu agenezia renală unilaterală.

Diagnosticul se bazează pe : a) urografia endovenoasă, care demonstrează absența opacifierii parenchimatoase unilaterală. Uneori, poate fi evidențiat — de aceeași parte — un rest de ureter pelvin, umplut pe cale retrogradă (reflux vezico-ureteral). Rinichiul controlateral este hipertrofiat compensator ; b) cistoscopie, unde se observă frecvent absența hemitrigonului corespunzător de partea ageneziei ; c) ecotomografia abdominală, care aduce precizări în sensul absenței masei renale ecogene, de partea rinichiului „mut" urografic.

În aceste condiții arteriografia renală (aortografia lombară) nu este necesară pentru a demonstra absența unilaterală a arterei renale și patului vascular parenchimatos corespunzător.

Diagnosticul diferențial se face cu : rinichiul „mut" unilateral urografic ; rinichiul tumoral (palpabil !) controlateral.

*Tratamentul* nu este specific. Nu este indicată decît ablația ureterului bont, în caz de infecție recidivantă și reflux vezico-ureteral.



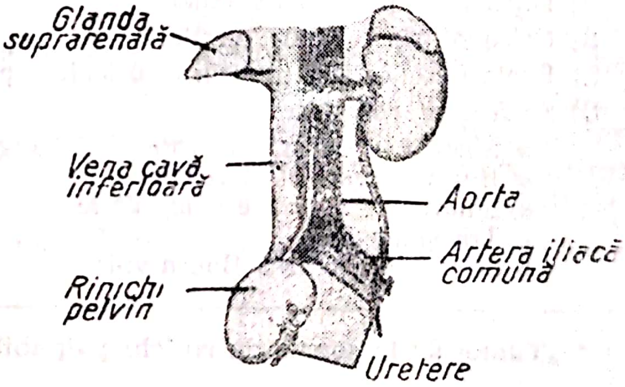


*Fig. 1.29.* A Rinichi ectopic pelvin. Filmul postmicțional demonstrează prezența refluxului în căile excretorii ale rinichiului stîng ectopic, situat în pelvis. Și rinichiul drept este situat ectopic, pelvin, dar nu prezintă reflux.
B Rinichi ectopic pelvin unilateral (reprezentare schematică). De notat poziția glandei suprarenale de partea afectată.

### 1.5.1.3. ECTOPIA RENALĂ

Distopia renală unilaterală are ca sediu cel mai frecvent stînga liniei mediane ; frecvența este mai mare la sexul masculin.

*Sediul ectopiei renale și tipuri după sediu*

1. *Ectopiile „directe"*. Rinichiul este lateralizat, nu depășește linia mediană, dar este localizat în altă zonă decît cea normală, obișnuit în regiunea lombară inferioară sau în pelvis (fig. 1.29 A și B).

2. *Ectopiile „înalte“*. Sînt anomalii de sediu rare, în care rinichiul este lateralizat, nu depășește linia mediană, dar este situat la baza toracelui, supradiafragmatic.

3. *Ectopiile „încrucișate“* (fig. 1.30, 1.31, 1.32). Unul din rinichi este deplasat de partea opusă, fără a realiza fuziunea parenchimului cu rinichiul controlateral (diferențiindu-se astfel de simfizele renale).

4. *Ectopia unui rinichi unic* (este o anomalie foarte rară).

*Semnele clinice* sînt foarte diverse și — în general — nespecifice. Ectopia renală se poate manifesta ca : ITU recidivante ; manifestări de compresie pe organele vecine ; tumoare abdominală (tumoare fixă retroperitoneală, perceptibilă la palparea abdomenului sau la tușeu rectal).

Uneori, diagnosticul de rinichi ectopic este facilitat de descoperirea pe o radiografie toracică standard a unei imagini opace, rotunde, supradiafragmatice. De asemenea, ectopia renală se poate diagnostica uneori în cadrul explorărilor de bilanț pentru unele malformații (hipospadias, anomaliile anorectale, anomalii ale tubului digestiv — în special malrotații, anomalii diafragmatice — hernii, anomalii vertebrale).

*Diagnosticul* ectopiei renale se face prin urografia endovenoasă* (sînt obligatorii clișee de față și de profil, în ectopiile abdominale rinichiul avînd o poziție mai anterioară decît în mod normal).

*Diagnosticul diferențial* impune înlăturarea altor posibilități ca : ptoza renală (poziția anormală a rinichiului în aceste situații este reductibilă prin compresie abdominală) ; alte tumori retroperitoneale (neuroblastomul, teratomul) ; tumorile derivînd din creasta neurală, benigne sau maligne, în caz de ectopii „înalte“.

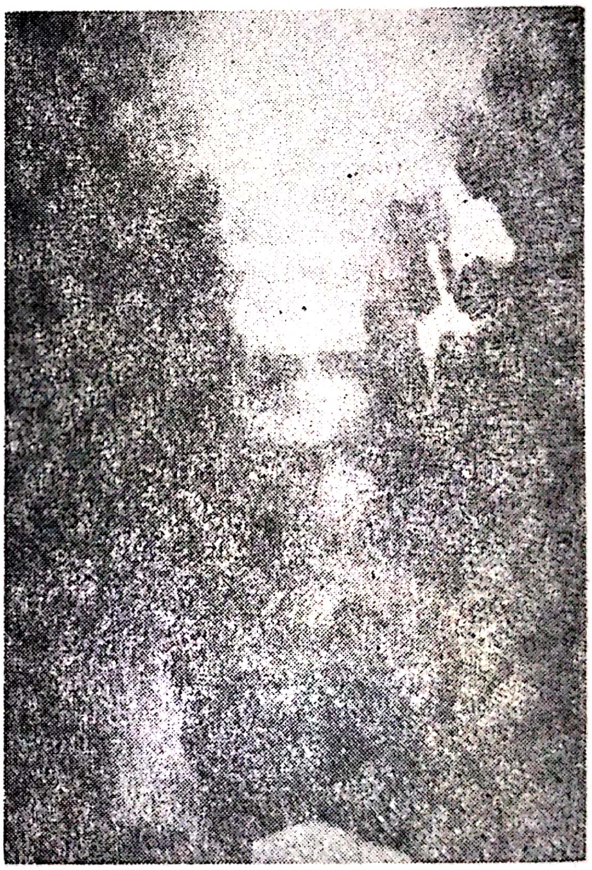


*Fig. 1.30.* Ectopie renală încrucișată (cu rinichi fuzionat „în S“).

*Tratamentul ectopiilor renale* trebuie să țină seama de faptul că majoritatea cazurilor demonstrează o toleranță foarte bună a anomaliilor. Indicațiile intervenției chirurgicale țin de existența unor complicații majore : obstacol la joncțiunea pielo-ureterală, litiaza căilor urinare, reflux vezico-ureteral !, distrucții parenchimatoase majore. Nefrectomia trebuie

---

* Cistografia este obligatorie, întrucît refluxul vezico-ureteral este foarte frecvent în ectopiile renale joase.

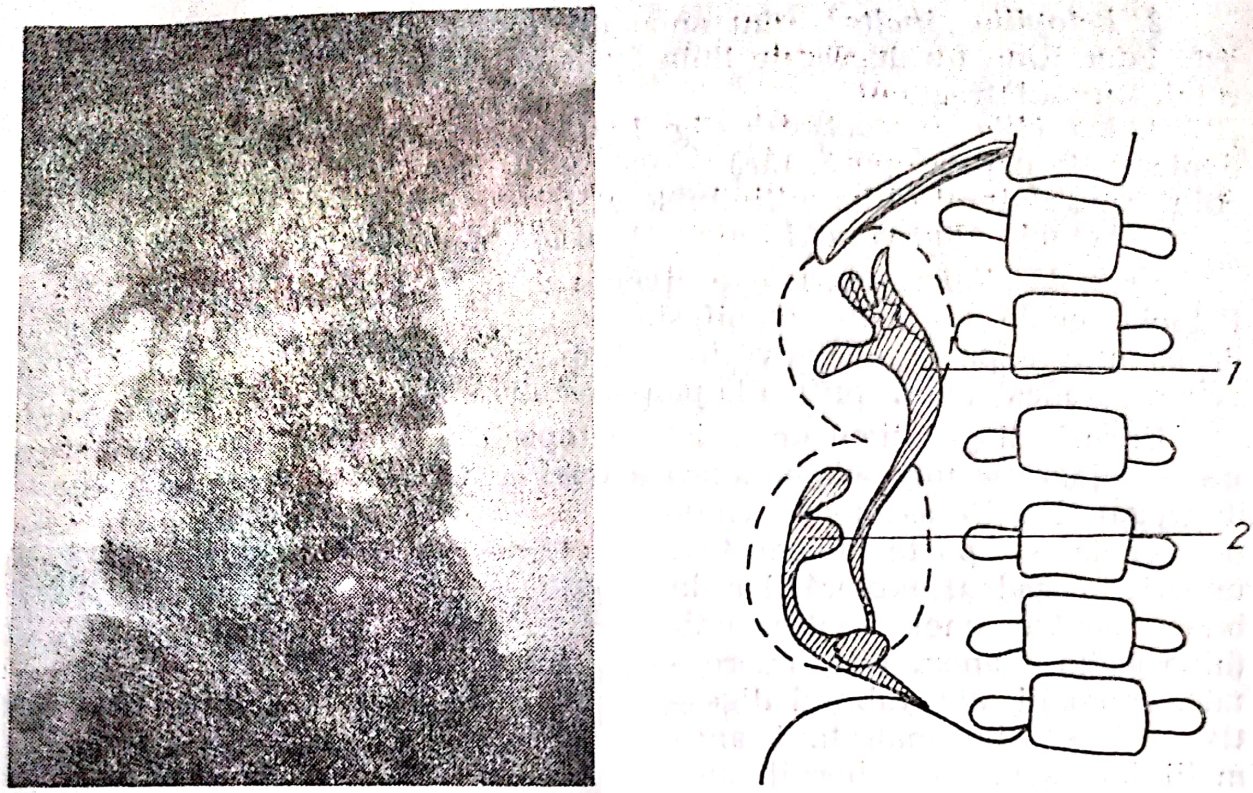


*Fig. 1.31.* Ectopie renală încrucișată (urografie endovenoasă) (colecția dr. I. Balaban).
1 — Rinichiul drept ; 2 — Rinichiul stîng, cu funcție normală.

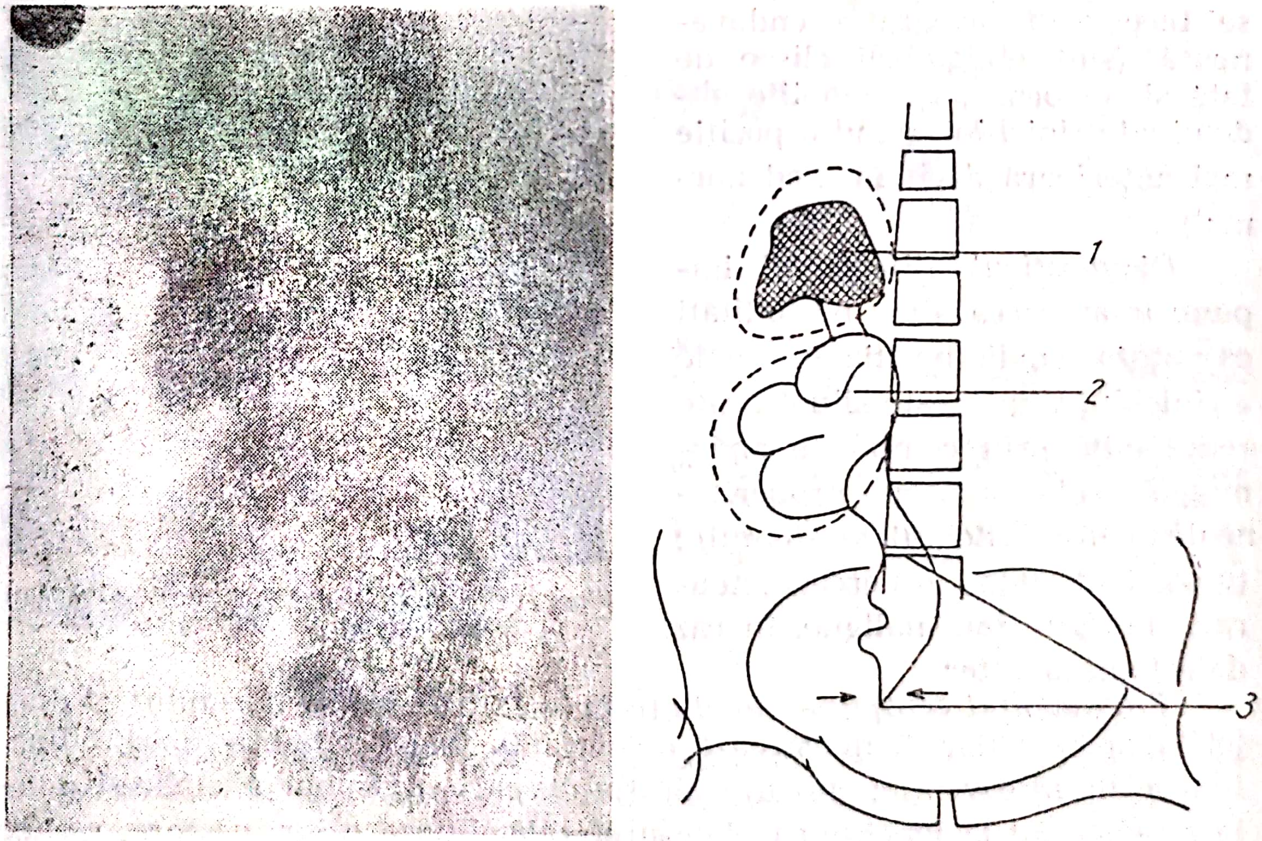


*Fig. 1.32.* Ectopie renală încrucișată (același caz, detaliu urotomografic) (colecția dr. I. Balaban).
1 — Rinichiul drept — hidronefroză cu dilatare a bazinetului și atrofie renală.
2 — Rinichiul stîng, hidronefrotic, cu atrofie de parenchim renal.
3 — Megaureter cu stenoză joasă.

precedată obligatoriu de arteriografia renală (aortografia lombară), pentru a identifica pediculul vascular renal, care are origini diverse : aorta abdominală, arterele iliace etc.

### 1.5.1.4. MALROTAȚIA RINICHIULUI (LOR)

Anomaliile de rotație ale rinichiului se produc după axul vertical, interesează unul sau ambii rinichi și pot fi demonstrate pe un rinichi cu sediul normal sau ectopic.

Nu prezintă simptomatologie specifică. Diagnosticul se pune pe urografie, a cărei efectuare este justificată în cazul prezenței de simptome ale uropatiilor asociate sau în cazul bilanțului unor anomalii genitale, gastrointestinale sau vertebrale asociate. Urografic se observă imagine alterată a căilor excretorii în incidența standard : imagini rotunde, omogene în hilul renal ; este obligatorie efectuarea de clișee și în incidențele de profil sau 3/4, cînd se poate evidenția aspectul normal al căilor urinare, compensîndu-se viciul de rotație.

Diagnosticul diferențial se face cu distensia pielocaliceală în caz de ureterohidronefroză sau cu amprentele tumorale pe căile excretorii, dar efectuarea urografiei în incidențele suplimentare mai sus menționate lămurește, obișnuit, situația.

Nu există măsuri specifice terapeutice, cu excepția anomaliilor asociate curabile.

### 1.5.1.5. SIMFIZELE RENALE

Sînt malformații renale ce corespund unei fuziuni totale sau parțiale a celor doi muguri renali, dezvoltați normal sau ectopic.

*Varietăți anatomice de simfize renale :*

- *Rinichiul „sigmoid“ (în „L“).* Fuziunea se produce între polul superior al unui rinichi normal situat, cu polul superior al unui rinichi ectopic, cu poziție prevertebrală.
- *Rinichiul „în potcoavă“.* Simfiza se produce între doi rinichi cu poziție în general normală, dar cu axele lungi oblice în jos și înăuntru, prin intermediul unui istm parenchimatos prevertebral (fig. 1.33 A și B).
- *Simfiza renală unilaterală.* Presupune existența unei ectopii renale „încrucișate“, simfiza producîndu-se între polul superior al unui rinichi ectopic și polul inferior al celuilalt rinichi, în poziție normală.

*Simptomatologia* este în general nespecifică, simfizele renale fiind bine tolerate. Sînt posibile însă : existența de crize dureroase prin dilatația aparatului excretor, legat de jena în scurgerea urinii ; infecții urinare recidivante ; litiaza renală legată de obstrucția urinară și infecțiile recidivante ; descoperirea unei tumori abdominale (retroperitoneale) fixe, palpabile în fața rahisului lombar sau în fosa iliacă. Simfizele renale pot fi depistate și cu ocazia unor examene de bilanț efectuate în cazul explorării unor malformații anorectale, a sindromului Turner, a trisomiei 18 sau pentru elucidarea etiologică a unor cazuri de hipertensiune arterială sau cu hematurie macroscopică.

*Diagnosticul* simfizelor renale este urografic. Un semn prețios, indicativ pentru o eventuală simfiză renală, îl constituie prezența celor doi rinichi cu axele mari oblice în jos și înăuntru, la timpul parenchimatos al urografiei. Polii inferiori sînt mai apropiați de linia mediană decît cei superiori. În cazul rinichiului în potcoavă istmul renal prevertebral este uneori vizibil la timpul parenchimatos al urografiei. Ureterele sînt curbe în regiunea lombară (înspre exterior) și — pe imaginea de profil — împinse anterior, ceea ce constituie un alt prețios semn „de alarmă“ la interpretarea unei urografii.

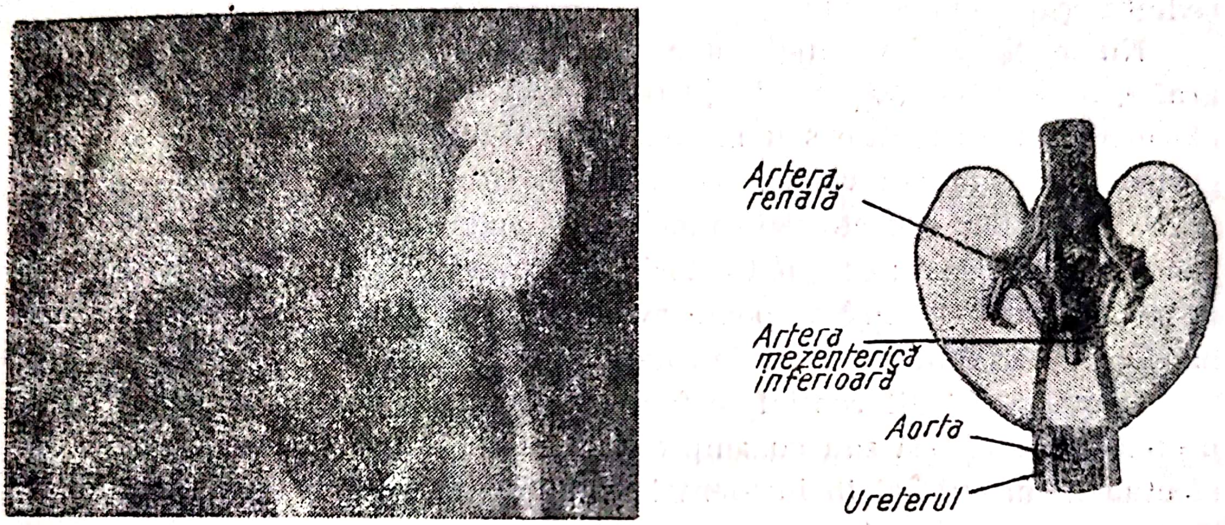


*Fig. 1.33. A* Rinichi „în potcoavă“. Urografie intravenoasă.
*B* Rinichi „în potcoavă“ — vedere de pe fața ventrală (reprezentare schematică). De notat poziția arterei mezenterice inferioare.

Cistoscopic, ca și urografic, se observă că ambele uretere se deschid într-un corn trigonal propriu. Cistografia micțională evidențiază uneori, prezența refluxului vezicoureteral. Explorarea simfizelor renale trebuie completată cu scintigrafia renală preoperatorie (verificarea funcției unui teritoriu parenchimatos ce este necesar să fie suprimat chirurgical ; verificarea existenței unui teritoriu istmic funcțional), ca și cu arteriografia renală preoperatorie (pentru identificarea anomaliilor pediculului vascular renal).

*Complicațiile* cele mai frecvente sînt : hidronefroza secundară anomaliilor de la nivelul joncțiunii pieloureterale uni- sau bilaterale, asociată sau nu cu litiaza renală ; atrofia unui teritoriu parenchimatos.

*Tratamentul* urologic este indicat în caz de : hidronefroză, litiază sau tumoare dezvoltată pe un rinichi simfizar.

## 1.5.2. ANOMALIILE DE DEZVOLTARE A RINICHIULUI (ANOMALIILE STRUCTURALE)

### 1.5.2.1. HIPOPLAZIILE RENALE

Sînt definite prin reducerea parenchimului renal. Conform datelor cunoscute în prezent, hipoplaziile renale nu sînt afecțiuni ereditare, ci constituie boli cîștigate (embrio-/fetopatii) în timpul vieții intrauterine.

*Tabelul 1.36*

**Clasificarea hipoplaziilor renale**

1. Hipoplazia renală simplă
2. Hipoplazia cu displazie renală
3. Hipoplazia renală oligomeganofronică
4. Hipoplazia renală segmentară
5. Hipoplazia renală multichistică

De asemenea, întrucît creșterea și dezvoltarea rinichiului continuă postnatal, este posibil ca și unele afecțiuni dobîndite postnatal să aibă drept consecință perturbarea creșterii și oprirea în dezvoltare a rinichilor.

Principalele varietăți de hipoplazie renală sînt înfățișate în tabelul 1.36.

a) **Hipoplazia renală simplă** *(dwarf Kidney)**. Se caracterizează prin anomalia de talie a rinichiului (rinichi mic), dar cu structură histologică normală. Obișnuit este unilaterală și se asociază frecvent cu alte anomalii congenitale. Este asimptomatică în general ; funcționalitatea renală este normală sau ușor scăzută, iar aspectul histologic al fragmentului renal obținut prin PBR este normal. Se pare că hipoplazia renală simplă ar constitui un factor favorizant al dezvoltării pielonefritei cronice și hipertensiunii arteriale la copil ; această ipoteză necesită însă verificare pe un număr mai mare de cazuri (hipoplazia renală simplă este o anomalie rară).

b) **Hipoplazia cu displazie renală.** Acompaniază frecvent uropatiile obstructive malformative, în special valvele de uretră posterioară. Este caracterizată prin asocierea anomaliei de mărime (uni- sau bilaterale, difuze sau focale) cu prezența de structuri nefronice anormal dezvoltate : glomeruli imaturi, tubi renali de aspect fetal, prezența de țesut mezenchimal nediferențiat, de chisturi corticale sau insule cartilaginoase. Urografic, rinichii interesați sînt hipoplazici, frecvent deformați și cu dezorganizarea sistemului caliceal. Examenul de urină poate arăta frecvența unei proteinurii moderate de tip tubular, ionograma sanguină este cel mai adesea normală. Uneori este prezentă acidoza metabolică hipercloremică. Diagnosticul este pus pe examenul histologic al țesutului renal (examenul histopatologic al piesei chirurgicale, în cazurile asociate cu uropatii malformative și ITU cronice, rezistente la terapie, sau al fragmentului extras prin P.B.R.) care pune în evidență elementele displazice. Cînd este unilaterală, evoluția este determinată de aceea a uropatiei malformative asociate ; în formele bilaterale și aparent izolate evoluția și prognosticul sînt asemănătoare cu acelea ale hipoplaziei renale oligomeganefronice.

c) **Hipoplazia renală oligomeganefronică.** Este o anomalie de dezvoltare a rinichiului, congenitală și nefamilială, caracterizată prin rinichi de talie mică, diminuarea numărului de nefroni și hipertrofia nefronilor restanți. După Royer, realizează un model experimental spontan, la om, de reducere nefronică, cu perturbarea funcției de conservare a apei și $Na^+$.

---

*. *dwarf Kidney*=rinichiul nanic.

*Clinic,* debutul manifestărilor renale este precoce (în general în primii doi ani de viață). Băieții sînt de 3 ori mai frecvent afectați decît fetele. Se asociază rareori cu alte malformații congenitale interesînd aparatul excretor sau în afara acestuia. În 1/3 din cazuri greutatea la naștere a fost inferioară valorii de 2 500 g ; de asemenea, în 1/3 din cazuri vîrsta mamei la nașterea copilului este egală sau superioară aceleia de 35 ani.

Tabloul este dominat inițial de dificultățile de alimentație, vărsături recurente și dezvoltarea staturoponderală necorespunzătoare. Se notează precoce poliurie, sete vie și polidipsie. Survin frecvent episoade de deshidratare acută determinate de infecții intercurente. În evoluție se instalează semne de rahitism vitamino-D-rezistent și anemie. Tensiunea arterială rămîne, în mod surprinzător, normală.

*Paraclinic,* rinichii sînt mici pe urografie, fără anomalii ale conturului renal sau căilor excretorii. Puterea de concentrare a urinii este precoce interesată : valorile sînt cuprinse între 1 007—1 012. Ureea sanguină are valori între 0,50—2 g‰. *Clearance*-ul creatininei are valori compatibile cu acelea din insuficiența renală cronică (între 50 și 10 ml/1,73 $m^2$/min).

*Diagnosticul* este pus pe examenul histologic al fragmentului renal obținut prin PBR : numărul de nefroni pe unitatea de parenchim renal este de cca 5 ori mai mic decît la un rinichi normal al unui copil de aceeași vîrstă ; diametrul glomerulilor, ca și volumul acestora, este crescut (de cca 7—10 ori), lungimea segmentului tubular al nefronului este de asemenea crescută. Nu există anomalii ale morfologiei glomerulare sau ale epiteliului tubular. Se notează, de asemenea, scleroză interstițială renală neinflamatorie.

Datele cunoscute pînă în prezent referitor la hipoplazia oligomeganefronică sugerează că ea se produce prin întreruperea precoce a procesului de nefrogeneză — probabil între 14—20 săptămîni de viață intrauterină —, dar nu sînt clare nici circumstanțele etiologice și nici factorii care determină hipertrofia nefronilor restanți sau scleroza interstițială.

*Evoluția* se face progresiv către insuficiență renală cronică și uremie terminală. Speranța de viață a acestor bolnavi este, în medie, de 12—13 ani, dar uneori toleranța bolii este surprinzător de bună. În stadiul final, PBR arată leziuni de fibroză interstițială și glomerulară avansată.

*Măsurile de tratament* : la debut : aport abundent de lichide și sare, regim cu aport limitat de deșeuri metabolice osmotic active ; în perioada de insuficiență renală cronică constituită : aport limitat de proteine — 1,50 g/kg/zi, din care pînă la 80% să fie reprezentate de proteine cu valoare biologic înaltă ; aportul normal de sare și exces de apă (în raport cu poliuria !) ; profilaxia și tratamentul osteopatiei uremice ; administrarea de masă eritrocitară în caz de anemie severă ; în perioada de uremie terminală : hemodializă cronică și transplant renal.

d) **Hipoplazia renală segmentară** (rinichiul Ask-Upmark). Constituie o anomalie de dezvoltare caracterizată prin prezența unuia (sau a ambilor) rinichi de talie mică, compuși din segmente normale alternînd cu segmente atrofiate. La nivelul segmentelor atrofiate de parenchim renal, hipoplazia interesează atît corticala, cît și medulara și se asociază cu o dilatație pseudodiverticulară a căilor excretorii renale. Se crede în prezent că hipoplazia renală segmentară este consecința unei embrio-fetopatii care interesează rinichiul în faza cînd acesta are deja structură de organ adult, dar talia sa rămîne mică. Leziunea primitivă poate fi vasculară, existînd posibilitatea interpretării celorlalte aspecte caracteristice bolii ca secundare unei ischemii a parenchimului renal.

*Clinic:* anomalia nu are caracter familial și interesează predominant sexul masculin (raport B/F cca 2 : 1). Debutul manifestărilor caracteristice se produce cel mai frecvent după vîrsta de 10 ani, dar s-au raportat și cazuri cu HTA severă înaintea vîrstei de 2 ani. În marea majoritate a cazurilor, bolnavii prezintă HTA severă, cu retinopatie hipertensivă în cca 1/2 din cazuri, hipertrofia ventriculului stîng (clinic, ECG, radiologic) în 2/3 din cazuri și retard staturoponderal net în 1/2 din cazuri. În cca 1/2 din cazurile descrise în literatură au existat și semne de insuficiență renală cronică moderată sau severă (hiperazotemie, reducerea *clearance*-urilor glomerulare, scăderea puterii de concentrație maximală a urinii).

*Radiologic,* examenul urografic evidențiază amputarea unui pol renal* sau prezența unei ancoșe profunde pe marginea externă a rinichiului, cu reducerea parenchimului renal la acest nivel și cu o imagine pseudodiverticulară caliceală („în deget de mănușă“) venind în contact cu conturul renal în segmentul interesat. Se demonstrează, de asemenea, frecvent reflux vezico-ureteral asociat.

*Examenul histologic* al piesei operatorii arată că zona patologică de parenchim renal are un contur net față de zonele sănătoase învecinate. La acest nivel se evidențiază structuri glomerulare imature, artere intrarenale cu pereții îngroșați, tubi dediferențiați și atrofici, tasați unul spre celălalt, sau dilatați chistic, dînd parenchimului renal un aspect *thyroid-like.* Arterele arcuate și interlobare prezintă un aspect de endarterită cronică sclero-elastică intensă, stenozantă sau nu și au un traseu sinuos („în tirbușon“). Este semnificativă și absența aproape constantă a inflamației interstițiale în segmentele anormale.** În segmentele normale de parenchim, se notează — în cazurile cu evoluție îndelungată — leziuni de nefroangioscleroză secundare hipertensiunii arteriale, și în special, cu atingere glomerulară (scleroza și hialinizarea glomerulilor).

*Evoluția.* În formele unilaterale este dependentă de practicarea nefrectomiei în timp util; constituie elemente de prognostic bun: absența proteinuriei; probele funcționale renale normale; caracterul strict unilateral al anomaliilor probat la examenele morfologice (urografie) și funcționale; dezvoltarea unei hipertrofii compensatorii a rinichiului controlateral. În aceste forme, ablația rinichiului mic cu hipoplazie segmentară antrenează scăderea tensiunii arteriale, cu condiția ca intervenția să se practice înainte de instalarea angiosclerozei pe rinichiul controlateral. În formele bilaterale evoluția este severă. Deși, patogenia hipertensiunii arteriale nu este clară (concentrațiile ureei plasmatice nu sînt totdeauna concludente !), tratamentul medicamentos antihipertensiv poate fi eficient. Complicații potențial letale sînt : hipertensiunea arterială malignă și insuficiența renală cronică, către care evoluează în final aceste forme.

---

* Segmentele hipoplazice sînt mai frecvente la nivelul polilor renali sau se prezintă ca o zonă intermediară într-un rinichi aparent normal.

** Importante elemente de diferențiere de zonele de atrofie renală segmentară cîștigată (pielonefrita cronică, leziunile segmentare ale uropatiei obstructive).

e) **Hipoplazia renală multichistică.** Este o formă rară de hipoplazie renală. Se caracterizează prin prezența rinichilor mici bilateral (demonstrabil urografic), burați de chisturi de mici dimensiuni, la care se asociază în prezent elemente displazice (imaturitate structurală glomerulară sau tubulară, insule de țesut limfoid etc.). Evoluția este rapidă spre insuficiență renală cronică cu deces în stadiul de uremie terminală.

### 1.5.2.2. DISPLAZIILE RENALE

Displaziile renale constituie anomalii ale diferențierii embrionare a structurilor renale, constînd din dezvoltarea anormală a structurilor rezultate din vezicula nefronică sau a structurilor ductale.

Caracteristicile histologice definitorii sînt : prezența de conglomerate dezorganizate de tubi și glomeruli ; prezența de structuri anormal diferențiate, care au un aspect „fetal“ sau „primitiv“ ; — „tubi primitivi“, localizați în special în medulara renală, constituind derivate modificate ale ductului metanefric ; epiteliul tubular este columnar, relativ înalt, adesea ciliat, înconjurat de inele fibromusculare ; — insule de cartilaj metaplazic, în special cu localizare corticală, constituind derivate anormale ale blastemului metanefric ; asocierea — uneori — de chisturi renale.

Prin aceste caracteristici histologice, displaziile renale se diferențiază de : bolile renale chistice (rinichiul polichistic și *medullary sponge disease*) ; hipoplazia renală multichistică ; — hipoplazia renală cu parenchim normal.

Displaziile renale se asociază frecvent cu anomalii congenitale ale tractului urinar (cu o frecvență de pînă la 90% !), în general anomalii obstructive ureterale sau obstrucții ale tractului urinar inferior. Și reciproca este adevărată : anomaliile severe ale tractului urinar au tendința de a se asocia frecvent cu displazii renale, cu atît mai frecvent cu cît sînt mai severe. Întrucît majoritatea displaziilor renale, deși congenitale, nu au un caracter familial, acest aspect impune o ipoteză patogenică și anume : cauza care a produs anomalia de dezvoltare a tractului urinar (embrio-fetopatie ?), determină și oprirea concomitentă în diferențiere a structurilor rezultate din vezicula nefronică și/sau ductul Wolffian (Jay Bernstein).

*Formele clinice ale displaziilor renale* (tabelul 1.37).

*Tabelul 1.37*

**Clasificarea displaziilor renale**
(după Jay Bernstein)

1. Displazia renală chistică (rinichiul chistic aplazic ; rinichiul multichistic)
2. Aplazia renală uni- sau bilaterală (rinichii aplastici)
3. Displazia renală generalizată
4. Displazia renală corticală
5. Displazia renală medulară

*Tabelul 1.37* (continuare)

*Displaziile renale ereditare :*

- Sindromul Meckel (displazie renală chistică cu hipoplazie nefronică importantă)
- Sindromul cerebrohepatorenal Zellweger (displazie renală predominant medulară)
- Sindromul Jeune
- Sindromul Wiedemann-Beckwith (displazie renală medulară cu aspect histologic caracteristic : tubi imaturi, spaţiaţi prin hiperplazia stromei medulare renale)

---

1. *Rinichiul chistic aplazic* (sinonime : displazia renală chistică ; rinichiul multichistic ; *multi-cystic Kidney*). Constituie cea mai frecventă dintre anomaliile renale chistice ale copilului. Predomină sexul masculin. Este aproape totdeauna unilaterală, cea mai frecventă localizare fiind în stînga.

*Anatomopatologic,* rinichiul interesat constă dintr-un conglomerat de chisturi mai mult sau mai puţin voluminoase, în relaţie sau nu cu ureterul, cu absenţa practic totală a parenchimului renal sau reducerea acestuia la fine lame de parenchim ce înconjură chisturile („septurile" chisturilor).

*Clinic,* se manifestă ca o masă tumorală renală, palpabilă încă din perioada neonatală, punînd probleme de diagnostic diferenţial cu tumora Wilms.

*Urografic,* la injectarea dozelor uzuale de substanţă de contrast se înregistrează aspectul de „rinichi mut" de partea leziunii. Executarea urografiei cu doze mari de substanţă de contrast (tehnica „opacifierii totale" — *total body opacification*) pune în evidenţă opacifierea septurilor parenchimatoase care diferenţiază lacunele chistice. *La cistoscopie* se evidenţiază uneori absenţa orificiului ureteral de partea leziunii. *Pielografia ascendentă* (retrogradă) pune în evidenţă un bazinet malformat şi prezenţa unui ureter hipoplazic.

*Tratamentul* constă în uretero-nefrectomie.

2. *Aplazia renală unilaterală sau bilaterală.* Este considerată ca o formă extremă a tulburării de diferenţiere a structurilor metanefrice. Cînd este bilaterală, constituie cauză de deces în perioada neonatală. Se asociază frecvent cu alte anomalii congenitale extrarenale, în special ale tractului gastrointestinal şi a sistemului circulator. Anomalia unilaterală este frecvent asimptomatică, dar poate fi asociată cu simptome şi semne vagi, legate — posibil — de prezenţa ITU recurente. *Urografic* se manifestă ca rinichi mut ; uneori se evidenţiază pielografic obstrucţia ureterală. *Examenul histologic* evidenţiază criteriile displaziei renale, minus aspectul de formaţiuni chistice.

3. *Displazia renală generalizată.* Se prezintă *anatomopatologic,* macroscopic, ca un rinichi mic, malformat, cu structură în mare asemănătoare cu arhitectura normală, dar cu lobuli mai puţini ca în mod normal. Microscopic, aspectul este cel caracteristic displaziei renale (fig. 1.34 şi 1.35). Se asociază cu păstrarea unei capacităţi funcţionale renale limitate. *Urografic* se evidenţiază ca rinichi mic, asociat deseori cu deformări pielocaliceale, punînd probleme de diagnostic diferenţial cu atrofia secundară pielonefritei cronice sau cu hipoplazia renală simplă. *Clinic,*

modalitățile de a se revela ale anomaliei sînt : prezența ITU recidivante sau cronice în 2/3 din cazuri ; prezența litiazei renale în 1/3 din cazuri ; prezența hipertensiunii arteriale în 20—25% din cazuri ; prezența insuficienței renale cronice în procentaj variabil. În caz de displazie renală

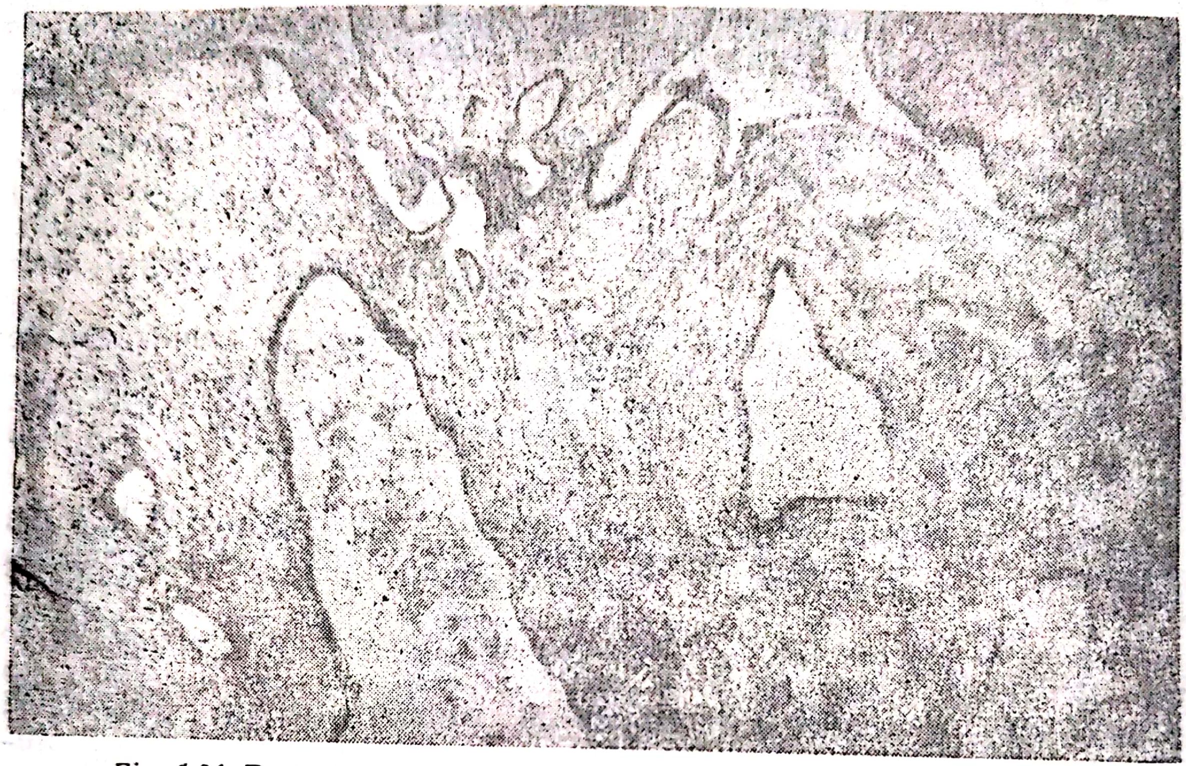


*Fig. 1.34.* Rinichi displazic (aspect histopatologic). Dilatații tubulare.

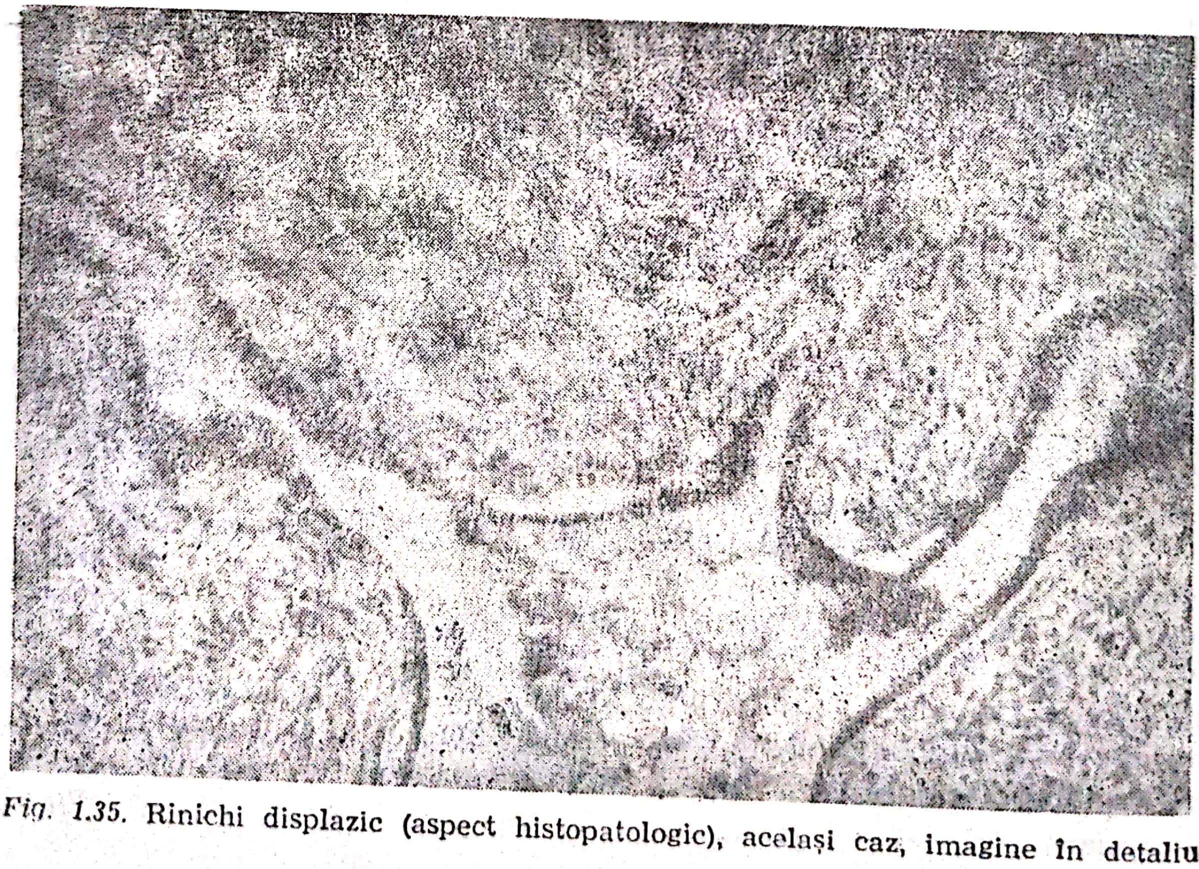


*Fig. 1.35.* Rinichi displazic (aspect histopatologic), același caz, imagine în detaliu.

generalizată bilaterală există asociate, constant, multiple anomalii congenitale. Formele unilaterale beneficiază de tratament chirurgical (nefrectomie).

4. *Displazia renală corticală.* Se asociază frecvent obstrucțiilor tractului urinar inferior, incidența sa fiind — în general — corelată cu severitatea anomaliilor obstructive. Este responsabilă de producerea tabloului de insuficiență renală cronică, care poate anula rezultatele intervenției urologice practicate pentru corectarea obstrucției tractului urinar inferior (excizia valvulelor uretrale posterioare ± uretroplastie).

5. *Displazia renală medulară.* Este parțial responsabilă de scăderea capacității de concentrare a urinii după îndepărtarea obstacolului în terapia urologică a obstrucțiilor de tract urinar inferior (valve de uretră posterioară).

*Displaziile renale ereditare.* Constituie un grup heterogen de displazii renale, încadrate în sindroame malformative complexe. Grupul este compus din (Jay Bernstein) :

- *Sindromul Meckel* (microcefalie sau encefalocel posterior, polidactilie, keilopalatoskisis, anomalii genitale, disgenezie ductulară hepatică cu formarea din chisturi). Anomalia renală asociată constă din displazie renală chistică cu hipoplazie nefronică importantă.
- *Sindromul cerebrohepatorenal* (Zellweger). În cadrul sindromului sînt prezente, uneori, semne de insuficiență renală precoce. Aspectul anomaliei renale este de displazie renală predominant medulară și se poate observa și la copiii mai mari, cu anomalii cerebrale severe.
- *Sindromul Jeune* („distrofia toracică asfixiantă“).
- *Sindromul Wiedemann-Beckwith* (macroglosie, omfalocel, visceromegalie). Rinichii sînt considerabil măriți de volum. Aspectul histologic este al unei displazii renale medulare caracteristice : prezența de tubi imaturi, spațiați prin creșterea stromei medulare renale. Semnificația funcțională a anomaliei renale este mai puțin bine precizată în prezent (cauză de insuficiență renală cronică ?).

### 1.5.2.3. BOLILE RENALE CHISTICE

*Definiție.* Constituie tulburări de dezvoltare a rinichiului (ale dezvoltării pre- și postnatale), care nu par să aibă o patogenie unitară, constituind un grup heterogen de afecțiuni ereditare și cîștigate, și sînt caracterizate prin prezența de chisturi renale — unice sau multiple, de dimensiuni micro- sau macroscopice — în asociere cu nefroni normali, displazici, atrofici sau atrofiați, secundar.

*Clasificare.* Lipsa de unitate pe plan etiopatogenic a acestor afecțiuni se reflectă și în tipurile de clasificări utilizate pentru bolile chistice renale. Cele mai frecvente utilizează : datele clinice (M. Bourreau) ; datele anatomopatologice (Jay Bernstein).

Tabelele 1.38 și 1.39 prezintă clasificarea pe date clinice și pe baza datelor anatomopatologice a bolilor chistice renale la nou-născut, sugar și copil.

*Descriere clinică a principalelor varietăți de chisturi renale întîlnite în nefrologia pediatrică*

#### I. BOLI CHISTICE RENALE TUMORALE UNILATERALE

a. **Displazia renală multichistică unilaterală** (rinichiul multichistic) (vezi „Displaziile renale“.)

*Tabelul 1.38*

### Clasificarea bolilor renale chistice pe baza datelor clinice (modificat după M. Bourreau)

I. *Boli renale chistice tumorale**
- A. Unilaterale
  - Displazia renală chistică (rinichiul multichistic)
  - Cistadenomul renal (chistul renal multilocular)
  - Chistul renal solitar
- B. Bilaterale
  - Boala polichistică renală de tip „adult"
  - Boala polichistică hepatorenală de tip „infantil"
  - Boala polichistică hepatorenală de tip „juvenil"
  - Displazia chistică familială a rinichilor (bilaterală), ficatului și pancreasului

II. *Boli renale chistice netumorale**
- A. Chisturile renale malformative
  - Chistul pielogenic (diverticulul caliceal)
  - Chistul parapielic (limfangiomul chistic al hilului renal)
- B. Chisturile renale displazice
  - Displazia chistică a cortexului renal asociată cu obstrucție joasă a tractului urinar
  - Displazia chistică segmentară
- C. Alte afecțiuni acompaniate de chisturi renale
  - Nefronoftizia juvenilă ereditară Fanconi
  - Boala Cacchi-Ricci (boala chistică medulară, *medullary sponge kidney*, ectazia canaliculară precaliceală)
  - Sindroame complexe asociind și leziuni chistice renale (vezi și tabelul 1.39):
    - — Scleroza tuberoasă Bourneville
    - — Microchisturi corticale renale din sindroame malformative complexe

---

* În sensul că rinichii sînt măriți de volum, sînt „tumorali" la examenul clinic.

*Tabelul 1.39*

### Clasificarea anatomo-patologică a chisturilor renale (modificat după J. Bernstein)

I. CHISTURILE RENALE PARENCHIMATOASE
- A. Congenitale
  - 1. *Chisturile renale displazice*
    - a. Displazia renală multichistică
      - Rinichiul multichistic unilateral
      - Rinichiul multichistic bilateral
    - b. Displazia renală chistică focală și segmentară
    - c. Displazia renală chistică asociată cu obstrucția tractului urinar inferior
    - d. Displazia chistică familială bilaterală a rinichiului, ficatului și pancreasului
  - 2. *Boala polichistică a rinichiului*
    - a. Tipul „infantil"
      - Boala polichistică a noului-născut și sugarului
      - Boala polichistică a copilului (tipul „juvenil")
      - Fibroza hepatică congenitală
    - b. Tipul „adult"
  - 3. *Chisturile renale corticale*
    - a. Boala chistică glomerulară difuză
    - b. Microchisturile corticale periferice
    - c. Microchisturile corticale juxtamedulare
    - d. Chisturile renale simple solitare și multiple

4. *Boli renale chistice medulare*
   Complexul bolii chistice medulare:
   - Nefronoftizia familială juvenilă (Fanconi)
   - Boala chistică medulară (boala Cacchi-Ricci, ectazia canaliculară precaliceală, *medullary sponge kidney*)

   Displazia renală-retiniană
5. *Chisturile renale din sindroame ereditare complexe*
   a. Sindromul Meckel
   b. Sindromul cerebrohepatorenal Zellweger
   c. Sindromul distrofiei toracice asfixiante Jeune
   d. Sindromul sclerozei tuberoase şi boala Von Hippell-Lindau
   e. Chisturile corticale renale în sindroame malformative multiple şi anomalii cromozomiale (vezi tabelul 1.40)

B. *Cîştigate*

1. *De origine inflamatorie şi necrotică*
   a. Necroza medulară
   b. Litiaza suprainfectată
   c. Tuberculoza renală
   d. Echinococcoza alveolară
2. *De origine tumorală* (malignă şi benignă)
   a. Degenerescenţa chistică a carcinomului renal
   b. Endometrioza
   c. Cistadenomul multilocular (nefronul chistic benign)
   d. Chistul dermoid renal
3. *Hematoame traumatice chistice intrarenale*

II. CHISTURILE RENALE EXTRAPARENCHIMATOASE

1. Chisturile renale pielogenice (diverticulul pielic)
2. Chisturile parapielice (limfangiectaziile chistice localizate în hilul renal)
3. Chistul perinefretic

---

b. **Chistul renal solitar.** Este o anomalie renală foarte rară, cel mai des unilaterală şi lipsită de caracter familial (ereditar). Frecvenţa este egală pentru ambele sexe.

*Clinic,* se manifestă prin prezenţa unui rinichi tumoral unilateral (tumoră cu contact lombar, de volum variabil, cu suprafaţă regulată, netedă, în general mobilă).

*Paraclinic,* radiografia renală simplă evidenţiază o tumoră cu contur regulat foarte rar calcifiată, care deformează conturul renal. Urografic, tumora nu se opacifiază („rinichi mut unilateral"), parenchimul renal normal opacifiat este împins de tumoră. Se observă concomitent un aspect de împingere a cavităţilor excretorii (imagine de proces expansiv intrarenal voluminos). Ecografia evidenţiază o tumoră renală unică, bine delimitată, cu caracter lichidian.

*Diagnosticul* poate fi confirmat, în situaţii excepţionale, prin puncţionarea chistului şi insuflarea gazoasă sau opacifierea cu substanţă de contrast a cavităţii.

*Diagnosticul diferenţial* cel mai important se face cu nefroblastomul; în caz că examenele anterioare nu tranşează diagnosticul se indică practicarea arteriografiei renale selective, care arată — spre deosebire de neoplasmul renal — împingerea arterelor renale de către tumora intraparenchimatoasă și, absența vascularizației anarhice tumorale.

*Evoluția* este benignă, descoperirea fiind în general întîmplătoare, iar *tratamentul* constă în excizia chirurgicală a chistului.

c. **Cistadenomul renal** (chistul renal multilocular). Este, de asemenea, o anomalie chistică foarte rar întîlnită la copil și cu caracter nefamilial. Este dezbătută încă originea congenitală sau chistică a cistadenomului renal.

*Clinic,* semnele sînt reprezentate de : tumora renală (de volum variabil, cu contact lombar, cu suprafață netedă sau neregulată) ; hematurie (constituind rareori un semn revelator). *Radiografia renală simplă* evidențiază tumora care deformează conturul renal. Urografic, aspectul este de „rinichi mut unilateral“, cu hipertrofie compensatorie a rinichiului controlateral. Concomitent se depistează semnele urografice ale sindromului tumoral intrarenal, cu refularea și dezorientarea cavităților excretorii. Pe imagini succesive, aspectul este de tumoră benignă intraparenchimatoasă renală, cu evoluție lent progresivă. *Ecografic,* aspectul este de tumoră cu localizare renală, de aspect multilocular și cu caracter lichidian. *Diagnosticul diferențial* se face cu : rinichiul hidronefrotic (prin demonstrarea semnelor sindromului tumoral intrarenal) ; tumorile renale solide (și în special forma chistică a nefroblastomului), pentru care este indicată, uneori, angiografia renală selectivă (vezi chistul renal solitar). *Evoluția și prognosticul* sînt benigne, iar *tratamentul* constă în excizie chirurgicală localizată sau nefrectomie, în funcție de volumul tumorii.

## II. BOLI RENALE CHISTICE TUMORALE BILATERALE

### a. Boala polichistică renală de tip „adult“

Este o afecțiune excepțională la copil. Este o boală genetică, cu transmisie ereditară autosomal-dominantă. Patogenia este insuficient cunoscută în prezent.

*Anatomopatologic* se caracterizează prin prezența ambilor rinichi măriți de volum, dar cu forma aproape totdeauna păstrată (este un important element de diferențiere de displazia renală chistică — „rinichiul multichistic“ — unde rinichiul este macroscopic de nerecunoscut, fiind reprezentat de un conglomerat de chiste de dimensiuni variabile, unite prin țesut conjunctiv lax, aspect descris ca „rinichi în ciorchine de struguri“). Suprafața rinichilor prezintă numeroase proeminențe de diferite mărimi. Pe secțiune, corticala nu se distinge de medulară, rinichiul apărînd format din numeroase chiste de volum inegal (aspect de „fagure“), separate prin benzi alb-sidefii (fig. 1.36). Chisturile sînt sub tensiune și au un conținut lichidian transparent, citrin, rareori hemoragic. Căile excretorii renale nu sînt — în mare — modificate, exceptînd modificările determinate de compresiunea exercitată de chisturile situate în medulară. Vasele mari ale rinichiului sînt normale. Microscopic, peretele chisturilor este format dintr-un strat de țesut conjunctiv, căptușit cu celule epiteliale turtite sau cubice, uneori cu proliferări sub aspect de muguri epiteliali sau adenomatos. Țesutul interchistic este format din parenchim renal mai mult sau mai puțin modificat prin compresiune (în prezența hialinizării glomerulare, a atrofiilor tubulare și transformării microchistice a acestora).

*Clinic*, afecțiunea este, în general, latentă în copilărie. Debutul manifestărilor se poate situa, în unele cazuri, în copilărie, cînd pot exista: dureri lombare; proteinurie de tip tubular; hematurie macroscopică sau microscopică (în aproximativ 20% din cazuri). Uneori, se pot decela in-

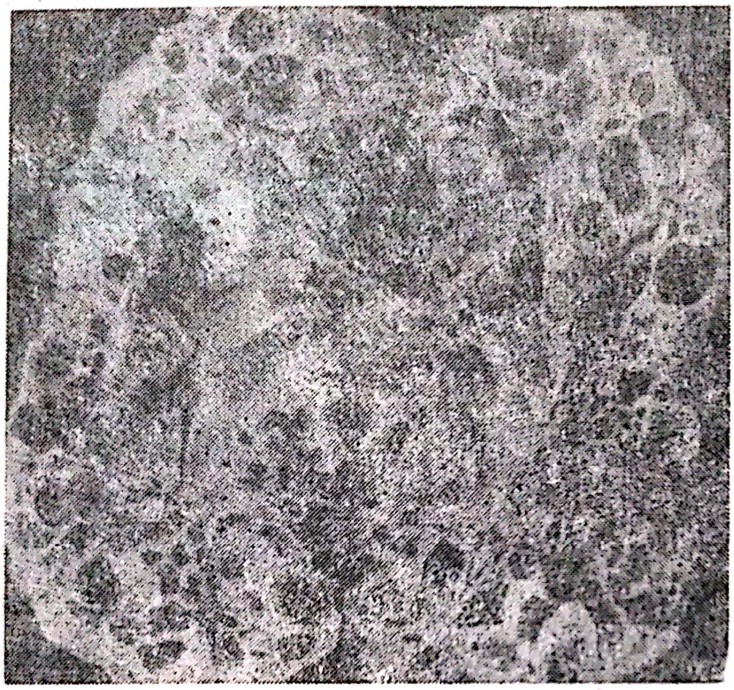


*Fig. 1.36.* Rinichi polichistic de tip adult (piesă necroptică, pe secțiune).

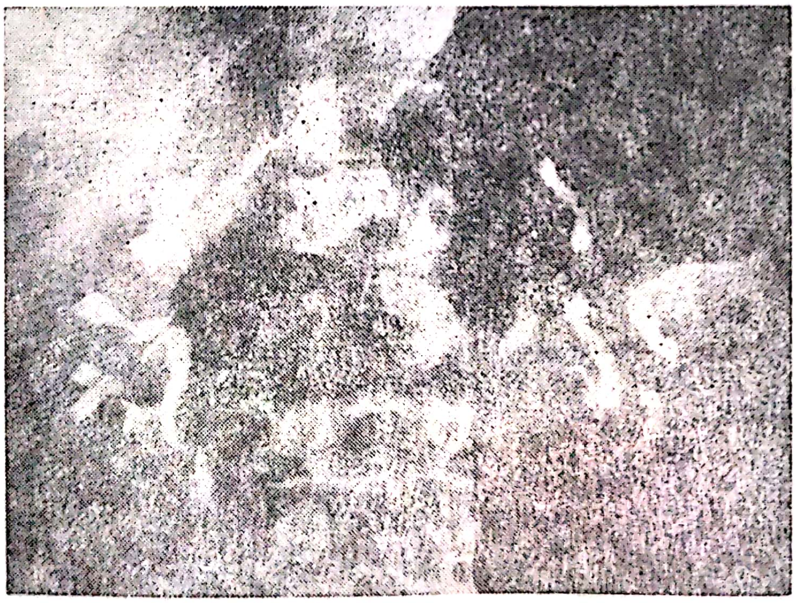


*Fig. 1.37.* Rinichi polichistic de tip adult, cu aspectul urografic caracteristic de elongație caliceală.

fecții recidivante ale tractului urinar, hipertensiune arterială sau semne — clinice și biologice — de insuficiență renală cronică. Obiectiv, rinichii sînt palpabili, măriți de volum.

*Paraclinic*, datele indicative sînt furnizate de: radiografia renală simplă, care evidențiază o creștere de volum globală, simetrică sau asimetrică a celor două umbre renale; urografia endovenoasă (fig. 1.37), unde se observă creșterea taliei rinichilor, eliminarea normală a substanței de contrast și îndeosebi indicative pentru prezența chisturilor intraparenchimatoase : alungirea anormală și subțierea bazinetului, tracțiunea tijelor și calicelor, disociația grupelor caliceale și neregularitățile (boselurile) conturului renal ; ecografia abdominală, care demonstrează creșterea de volum a rinichilor și caracterul neomogen (solid și lichidian) al parenchimului renal.

*Evoluția și prognosticul* sînt mai puțin severe ca în forma „infantilă" a rinichiului polichistic, termenul final al evoluției fiind determinat de insuficiența renală progresivă, cu atingerea stadiului de uremie terminală la vîrsta de adult.

*Tratamentul* este simptomatic (terapia infecției urinare recidivante, măsuri de tratament ale insuficienței renale cronice).

b. **Boala polichistică hepatorenală de tip „infantil".**

Este foarte rară și constituie o afecțiune ereditară cu transmisie autosomal-recesivă. Interesează în mod egal ambele sexe. Patogenia este mai puțin clară, dar apare a fi o tulburare în dezvoltarea prenatală a rinichiului.

*Anatomopatologic,* tipul „infantil" al bolii chistice renale corespunde tipului Potter I de rinichi polichistic (tipul „hamartomatos", *rein en éponge,* „rinichiul buretos"). Rinichii sînt măriți de volum, „tumorali", difuz chistici la secțiune (fig. 1.38). Configurația lobulară a rinichiului este păstrată, ceea ce o diferențiază de rinichiul multichistic și de forma „adultă". Microscopic, prin studii de microdisecție s-a demonstrat că sediul dilatației chistice a nefronului este constituit de tubul renal și în special de tubul colector, deși există uneori și dilatații glomerulare sau ale tubilor contorți. Dispoziția chisturilor este radiară ; pot persista cîțiva nefroni normali în corticală. Există, uneori, o ușoară creștere a țesutului conjunctiv intertubular, — dar obișnuit — fără aspect de fibroză renală. Modificarea polichistică a rinichiului este asociată cu prezența de anomalii chistice și în alte organe, îndeosebi în ficat (dilatația canalelor biliare, care au un aspect tortuos, existența de canale anastomozante sau cisterne care înconjură vena portă) (fig. 1.39), dar și în pancreas, pulmon, ovar, tiroidă, uneori.

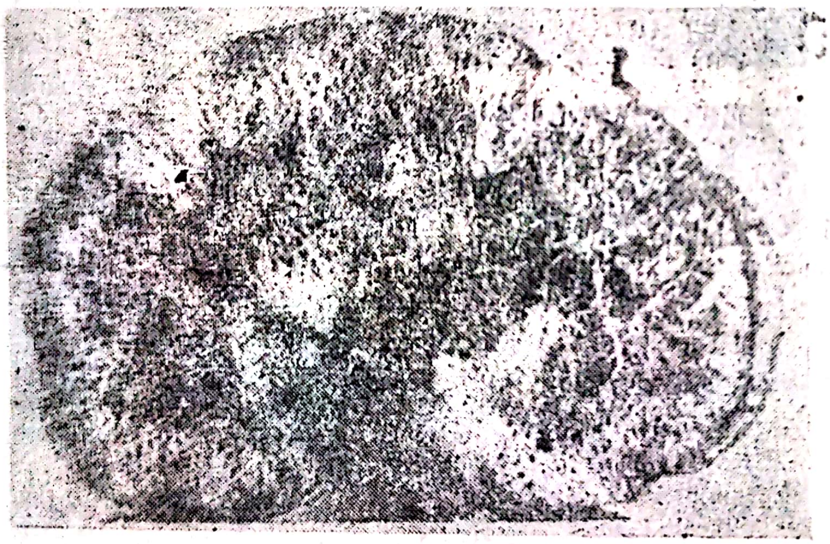


*Fig. 1.38.* Rinichi polichistic de tip infantil (tipul hamartomatos, „rinichiul buretos"), piesă necroptică pe secțiune.

*Clinic,* debutul manifestărilor se face în perioada de nou-născut sau sugar. La nou-născut, distensia abdominală produsă de rinichii măriți

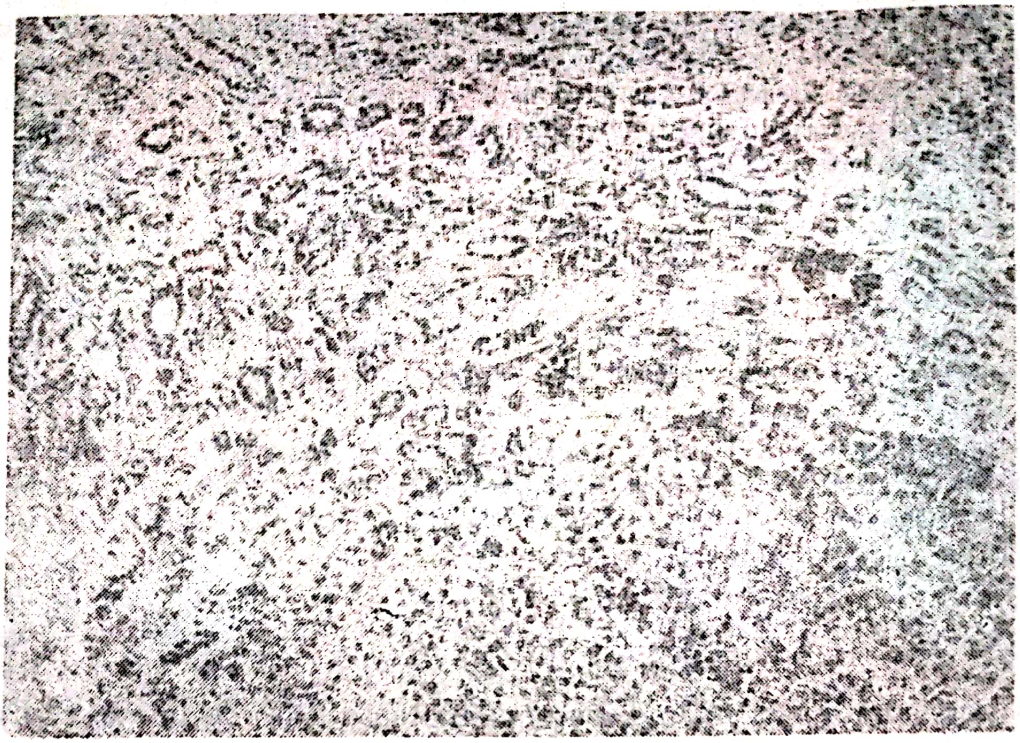


*Fig. 1.39.* Bolnav cu rinichi polichistic. Puncție biopsie hepatică demonstrind aspectul de fibroză hepatică congenitală și dilatații chistice ale căilor biliare.

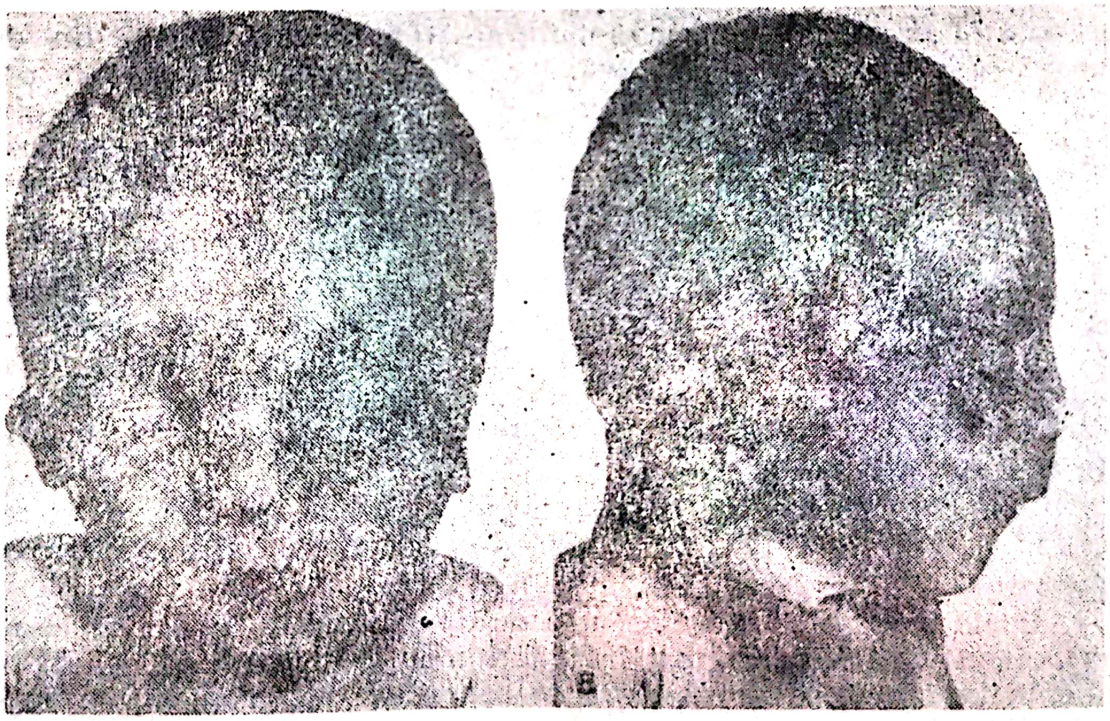


*Fig. 1.40.* Facies Potter.

de volum poate constitui o cauză de naștere distocică. Se notează oligoamnios și modificări caracteristice ale *facies*-ului (*facies* Potter, fig. 1.40). Nou-născuții afectați prezintă, frecvent, complicații respiratorii și cardiace severe (sindrom de detresă respiratorie neonatală, cu pneumotorax și/sau pneumomediastin, insuficiență cardiacă). Obiectiv, ambii rinichi sînt palpabili, măriți de volum, „tumorali“, fermi, cu suprafața neregulată, proba transiluminării transabdominale negativă (permițînd diagnosticul diferențial de hidronefroză congenitală). Majoritatea nou-născuților afectați decedează în perioada neonatală, deși s-au descris supraviețuiri la vîrsta de sugar. La nou-născutul — după primele zile de viață — și la sugar se observă apariția semnelor clinice și biologice de insuficiență renală cronică.

*Paraclinic,* examenele caracteristice pentru diagnostic sînt :

- radiografia renală simplă, care evidențiază o creștere de volum a rinichilor cu densitate omogenă pentru fluxul de raze ;
- urografia, care procură următoarele aspecte caracteristice :

a) păstrarea fazei parenchimatoase, care conturează umbrele renale considerabil mărite de volum, dar cu densitate neomogenă a opacității parenchimatoase ; se disting imagini de densitate crescută, cu dispoziție radiară dinspre corticală spre medulară ;

b) întîrzierea fazei excretorii ; cavitățile excretorii se opacifiază tardiv, sînt — în general — mărite de volum, tracționate, uneori dezorientate ;

c) persistența nefrogramei parenchimatoase timp de cîteva zile, datorită opacifierii restante a chisturilor intraparenchimatoase dispuse radiar ;

- ecografia abdominală, care demonstrează structura neregulată a celor doi rinichi măriți de volum (lichidiană și fermă).

*Evoluția și prognosticul* acestei forme sînt foarte grave și țin de : prezența complicațiilor respiratorii și cardiace severe în perioada neonatală ; asocierea aproape constantă a modificărilor polichistice la nivel hepatic, pancreatic, pulmonar, ovarian, tiroidian etc. ; evoluția dominată de insuficiența renală cronică cu agravare rapidă și deces în cîteva săptămîni sau luni de la debut ; asocierea uneori a anevrismelor intracraniene. Rareori, bolnavii pot supraviețui perioadei de nou-născut/sugar. Rinichii pot scădea în dimensiuni la aceste cazuri ; frecvent, aceștia prezintă : ITU recidivante ; manifestări de insuficiență renală cronică și hipertensiune arterială. Anomaliile funcționale renale sînt predominant tubulare : perturbarea funcției de concentrare, perturbarea funcției de acidifiere a urinii prin anomalii ale amoniogenezei, mai rar sindrom de pierdere de sare.

*Tratamentul* se adresează : complicațiilor grave (respiratorii și cardiace) în perioada neonatală ; insuficienței renale cronice ; ITU recidivante asociate.

c. **Boala polichistică hepatorenală de tip „juvenil“.** Deși rară, această formă constituie totuși cea mai frecventă manifestare a bolii polichistice renale în practica pediatrică. Pare să constituie un grup neomogen de afecțiuni (forme determinate genetic, cu transmisie ereditară autosomal recesivă, dar și forme sporadice). Patogenia nu este precizată.

*Anatomopatologic,* rinichii sînt măriți de volum în 80% din cazuri ; frecvent, suprafața lor este neregulată. Aspectul pe secțiune este chistic, relativ omogen. Microscopic, interesarea corticală este inconstantă, predomină chistele realizate prin ectazia tubulară medulară. Interesarea hepatică constituie regula, deşi semnele acesteia domină tabloul clinic abia la copilul mare. Se notează două aspecte caracteristice : fibroza hepatică congenitală (caracterizată prin prezenţa fibrozei hepatice severe, în care tabloul de hipertensiune portală prin bloc intrahepatic e pe primul plan, interesarea renală fiind descoperită clinic incidental) : fibroadenomatoză biliară chistică congenitală (fig. 1.39), manifestată prin dilataţia congenitală neobstructivă a căilor biliare asociată cu fibroză hepatică şi care se exprimă clinic, deseori, prin colangită recurentă.

*Clinic,* tabloul constă în : prezenţa manifestărilor hepatice pe primul plan îndeosebi la copilul mare (semne de hipertensiune portală, pusee de colangită recurentă) : ficatul este mărit de volum, are o consistenţă fermă, suprafaţa este, în general, regulată, se asociază de obicei splenomegalie şi alte semne de hipertensiune portală ; uneori sînt prezente semne de insuficienţă renală cronică progresivă (în paralel cu extensia formării de chiste renale), debutînd în perioada precoce a copilăriei ; alteori evoluţia spre insuficienţă renală cronică este tardivă (ca în tipul „adult“) şi descoperirea interesării renale este secundară investigaţiilor efectuate pentru elucidarea cauzelor hipertensiunii portale ; rinichii sînt palpabili în 80% din cazuri, măriţi de volum, suprafaţa lor poate fi uneori neregulată.

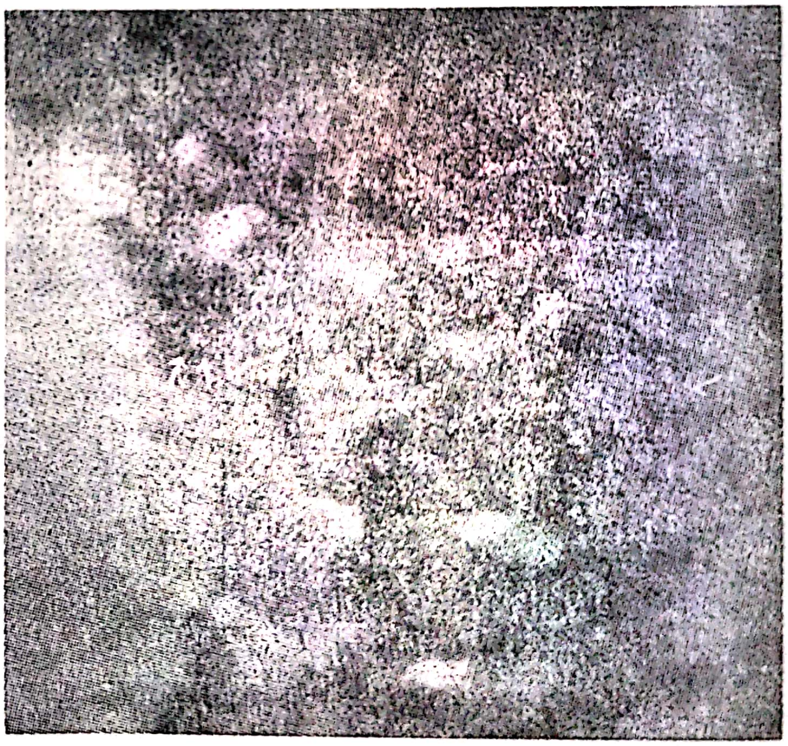


*Fig. 1.41.* Urografie endovenoasă în rinichiul polichistic de tip juvenil, cu aspect de calice lărgite şi scurtate, prelungite în corticală prin imagini în flăcăruie („en flammeches"), caracteristic ectaziilor canaliculare precaliceale din această boală.

*Radiografia renală simplă* evidenţiază nefromegalia bilaterală şi deformarea conturului renal prin prezenţa chistelor.

- *Urografia endovenoasă* pune în evidenţă deformarea sistemului pielocaliceal (calice lărgite, tijele corticale alungite, calicele lărgite şi scurtate se prelungesc pe corticală prin imagini „în flăcăruie“ — *en flammeches* — caracteristice ectaziilor canaliculare precaliceale din această boală). Evacuarea cavităţilor sistemului excretor superior este normală (fig. 1.41).

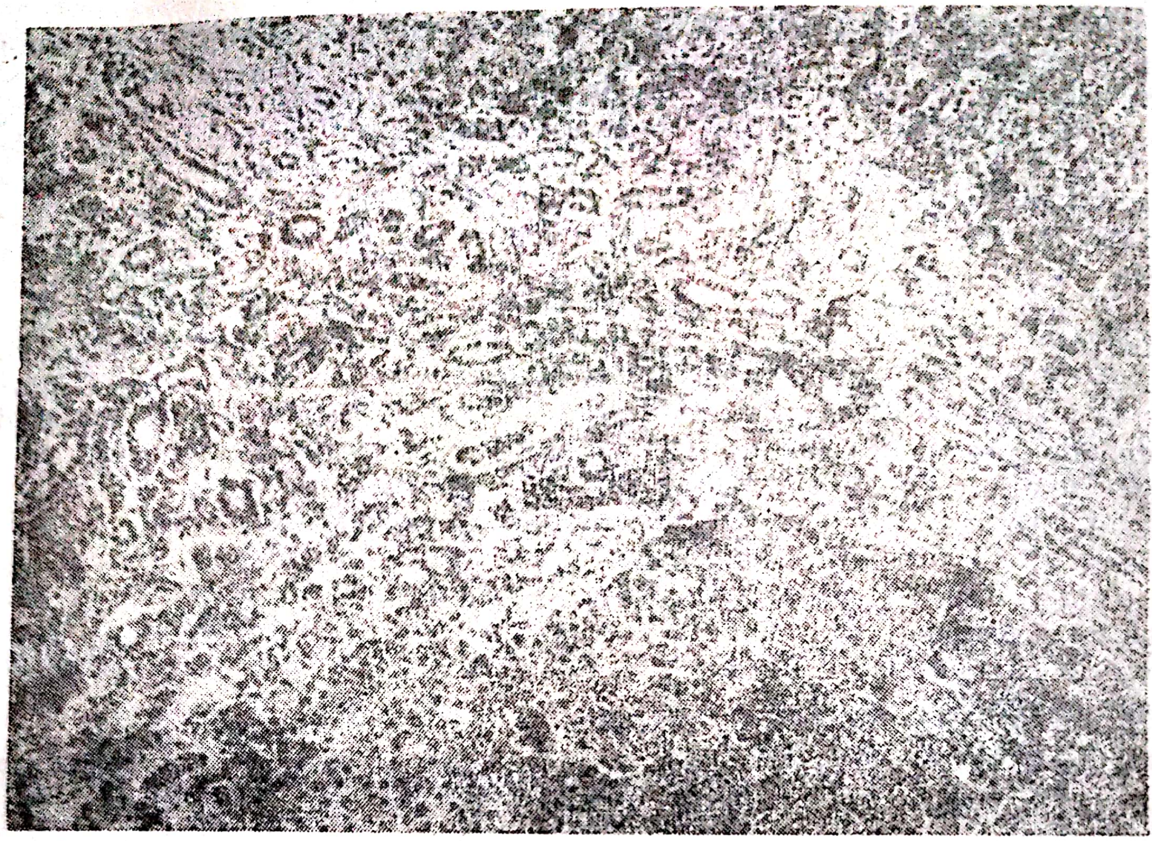


*Fig. 1.42.* Puncție biopsie hepatică : aspect de fibroză hepatică congenitală la un bolnav cu boală renală polichistică.

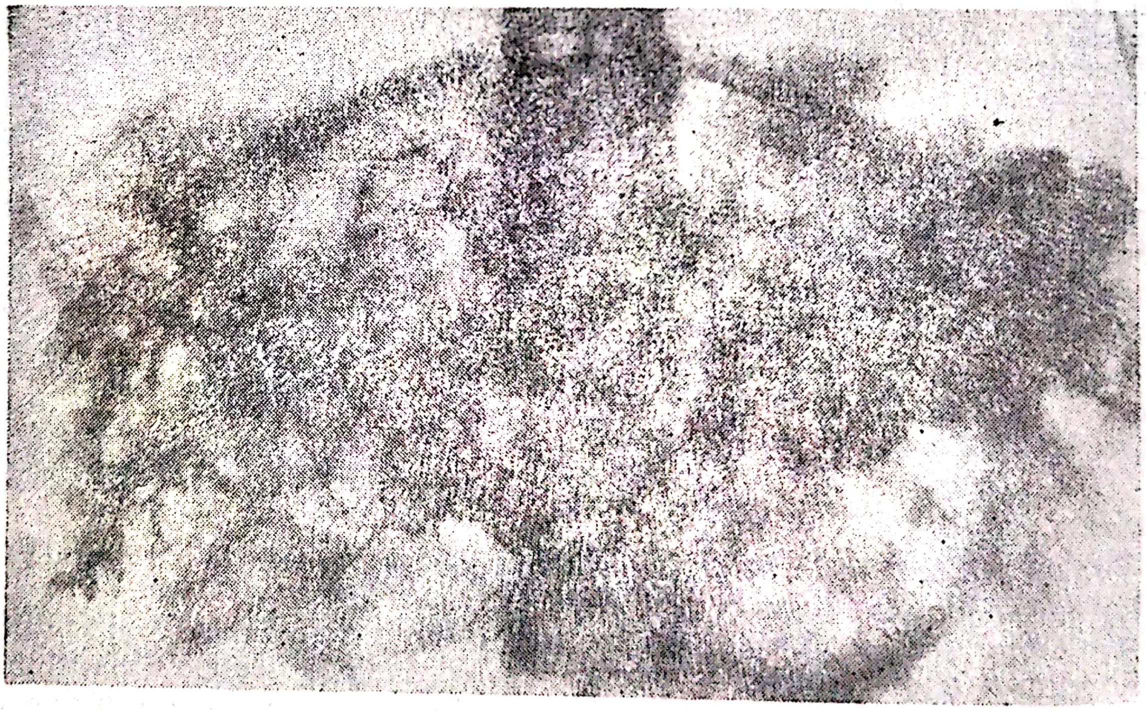


*Fig. 1.43.* Splenoportografie (bolnav cu boală renală polichistică și fibroză hepatică congenitală), prezentînd aspectul caracteristic de dedublare a ramurilor terminale ale venei porte (semn considerat patognomonic pentru fibroza hepatică cu hipertensiune portală).

- PBH demonstrează leziunile hepatice caracteristice (vezi Anatomia patologică) (fig. 1.42).

*Evoluția și prognosticul* sînt dominate de hipertensiunea portală (fig. 1.43).

*Tratamentul* se adresează hipertensiunii portale, ca și insuficienței renale cronice.

d. **Displazia chistică familială bilaterală a rinichilor, ficatului și pancreasului.**

Este o afecțiune rară, determinată genetic și cu transmisie ereditară autosomal-recesivă. Cunoștințele asupra patogeniei nu depășesc în prezent stadiul ipotezelor.

*Anatomopatologic*, boala se caracterizează prin prezența chistelor renale (datorate ectaziei tubulare), asociate cu leziuni displazice renale, hepatice și pancreatice.

*Clinic*, manifestările constau în : hipertensiune arterială izolată ; insuficiență renală cronică ; hepatomegalie ; rinichi măriți de volum cu suprafață neregulată.

*Radiografia renală simplă* evidențiază nefromegalia și neregularitățile conturului renal.

*Urografia* demonstrează dezorientarea căilor excretorii și modificările caliceale : calice lărgite, etalate, prelungite în parenchimul renal sub forma ectaziilor canaliculare, precaliceale, dar care — spre deosebire de forma precedentă — nu ating corticala renală.

*Ecografia abdominală* pune în evidență nefromegalia, cu densitate neregulată a parenchimului renal (prezența de zone lichidiene, îndeosebi în medulara renală, dar și în corticală).

*PBH* și *PBR* evidențiază asocierea de leziuni chistice și displazice la nivelul acestor organe.

*Evoluția și prognosticul* sînt dependente de gravitatea leziunilor hepatice (cu evoluție posibilă spre instalarea hipertensiunii portale) și renale (care pot merge, în final, spre instalarea insuficienței renale cronice severe).

*Tratamentul* este nespecific, adresîndu-se celor două manifestări principale ale bolii : hipertensiunea portală și insuficiența renală cronică.

## III. BOLILE RENALE CHISTICE NETUMORALE

### a. Chistele malformative.

*Chistul pielogenic* (diverticulul caliceal)

Este o anomalie congenitală a cavităților excretorii ale rinichiului, constînd din prezența unui chist dezvoltat în plin parenchim renal, comunicînd printr-un canal de legătură strîmt cu unul din calicele grupului superior.

*Clinic*, chistul pielogenic este frecvent asimptomatic. Se poate manifesta, uneori, prin dureri lombare recidivante, hematurie, sau prin complicații ca litiaza și infecțiile tractului urinar.

*Diagnosticul* este stabilit pe baza datelor radiologice.

Urografia (fig. 1.44) prezintă o zonă circulară de substanță opacă, mai mult sau mai puțin depărtată de calice, care sînt normale și incluse în opacitatea renală. Opacifierea chistului, ca și evacuarea substanței de contrast, sînt cu atît mai tardive, cu cît canalul de legătură cu cavitățile excretorii este mai strîmt sau este obstruat printr-un proces inflamator de origine infecțioasă. Talia formațiunii chistice variază la examene succesive : mare, aspect rotund pe perioadele de retenție — asociate clinic cu dureri lombare — și mică, de formă lenticulară, cînd este asimptomatic. Chistul poate constitui sediul unei litiaze urinare.

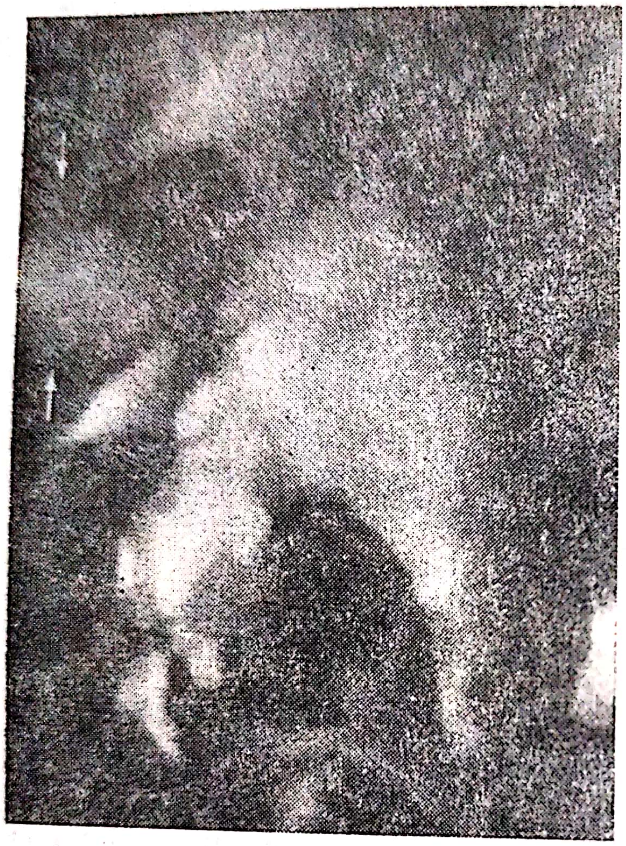


Fig. 1.44. Chist pielogenic (urografie endovenoasă).

*Tratamentul* constă în exereza chirurgicală (rezecția polului renal afectat, cel mai des polul superior) în caz de complicație prin litiază, infecție sau cînd constituie cauză de dureri lombare recidivante.

*Chistul parapielic*

Este reprezentat de o limfangiectazie chistică situată în hilul renal, și nu comunică — evident — nici cu bazinetul și nici cu calicele.

*Clinic*, în general, este latent, constituind o descoperire de urografie.

*Radiologic* se manifestă prin imagine de distorsiune sau amprentă extrinsecă pe bazinet sau pe tija caliceală superioară.

*Tratamentul* constă în rezecția chirurgicală, în cazul unor chiste parapielice voluminoase care produc compresiune caliceală sau bazinetală.

b. **Chisturile renale displazice.**

*Displazia chistică corticală asociată cu obstrucție joasă a tractului urinar*

Este descoperită cu ocazia intervențiilor urologice pentru ridicarea obstrucției tractului urinar inferior (exemplu, prin valvule uretrale). Capsula renală este ridicată de numeroase chisturi mici. Prezența acestei dilatații chistice a nefronului are ca expresie insuficiența renală, în general avansată și ireversibilă după corectarea obstrucției tractului urinar (vezi și displaziile renale corticale).

*Displazia chistică segmentară*

Constă din asocierea de leziuni chistice și displazice într-un parenchim normal. Localizarea este, de obicei, unilaterală și polară. Cînd segmentul displazic este voluminos, prezintă semne urografice ale sindromului tumoral intrarenal. În caz contrar, descoperirea displaziei chistice segmentare este întîmplătoare, la examenul histologic al unei piese operatorii.

### 1.5.2.4. ALTE AFECŢIUNI ACOMPANIATE DE LEZIUNI CHISTICE RENALE

*Nefronoftizia juvenilă ereditară Fanconi* (sin. : nefronoftizia familială juvenilă).

Este o afecțiune ereditară, cu mecanism de transmisie autosomal-recesiv, rară.

*Anatomopatologic* se definește, prin prezența de microchiste diseminate în medulara renală (fig. 1.45). Histologic, leziunea primară este tubulară : dilatația chistică a anselor Henle. Membrana bazală tubulară este îngroșată, degenerată hialin. În stadiile avansate există hialinoză glomerulară.

*Clinic*, manifestările debutează obișnuit la vîrsta de 2—3 ani, tabloul fiind acela al unei insuficiențe renale progresive, dominate de sindromul poliuro-polidipsic. Inițial bolnavul prezintă anemie, instalîndu-se rapid apoi : azotemia, acidoza metabolică, hiperfosfatemia, osteodistrofia renală. Uneori se notează prezența hipertensiunii arteriale. Modificările urinare sînt nesemnificative, exceptînd afectarea funcției de concentrare a urinii.

*Radiologic*, pe urografia endovenoasă rinichiul apare mai mic de volum, cu contur regulat, cavitățile excretorii fiind normale sau puțin modificate, distanța corticopapilară redusă. Densitatea parenchimatoasă este uneori neregulată ; chisturile medulare se pot opacifia și pot fi în contact cu sistemul pielocaliceal.

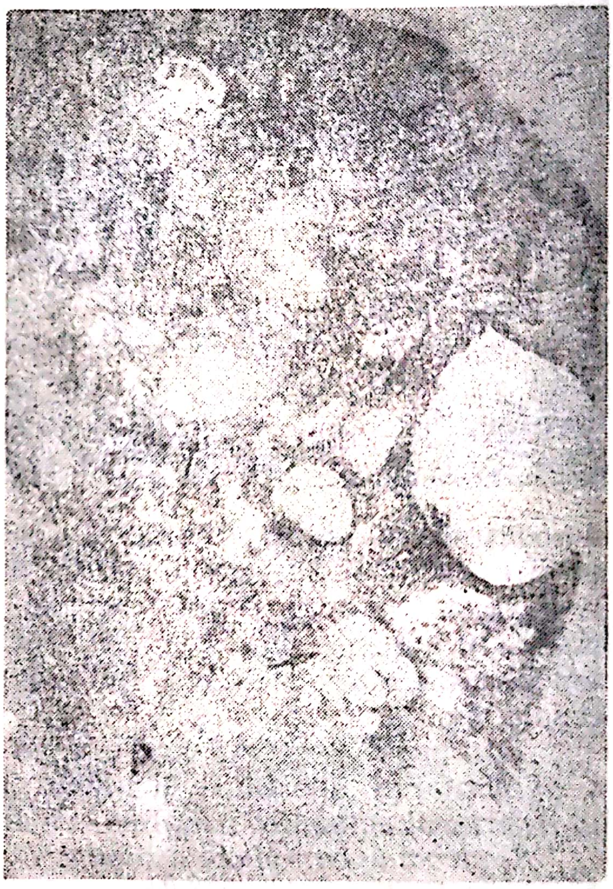


*Fig. 1.45.* Nefronoftizie juvenilă ereditară Fanconi — aspect histopatologic. Cortex renal cu atrofie (A), papila (P) și chiste medulare (însemnate prin săgeți).

*Evoluția* este rapid fatală (deces înaintea vîrstei de 5—6 ani).

*Boala Cacchi-Ricci (ectazia canaliculară precaliceală;* sinonime în literatura anglo-saxonă : boala chistică medulară, *medullary sponge Kidney).*

Constă în prezența de microchisturi în piramidele renale, ca rezultat al ectaziei canaliculare precaliceale (fig. 1.46). Aceste chisturi sînt în legătură cu cavitățile excretorii ale rinichiului și pot fi sediul unor leziuni microcalculoase.

*Clinic,* boala poate fi asimptomatică, cînd este o descoperire urografică întîmplătoare, sau se poate manifesta prin dureri lombare (datorită migrării microcalculilor), hematurie sau infecții ale tractului urinar. Rinichii nu sînt măriți de volum, iar funcția renală este mult timp normală.

*Paraclinic,* datele cele mai semnificative sînt furnizate de urografia endovenoasă : rinichii sînt de volum normal, iar eliminarea substanței de contrast este normală ; calicele sînt frecvent aplatizate și se continuă în direcția corticalei prin imagini „în flacără" dispuse radiar. Aceste prelungiri rămîn mult timp opacifiate după golirea cavităților excretorii renale. Chisturile din medulară pot conține granule calcice, care dau o imagine de nefrocalcinoză radiară, caracteristic vizibilă pe radiografia renală simplă.

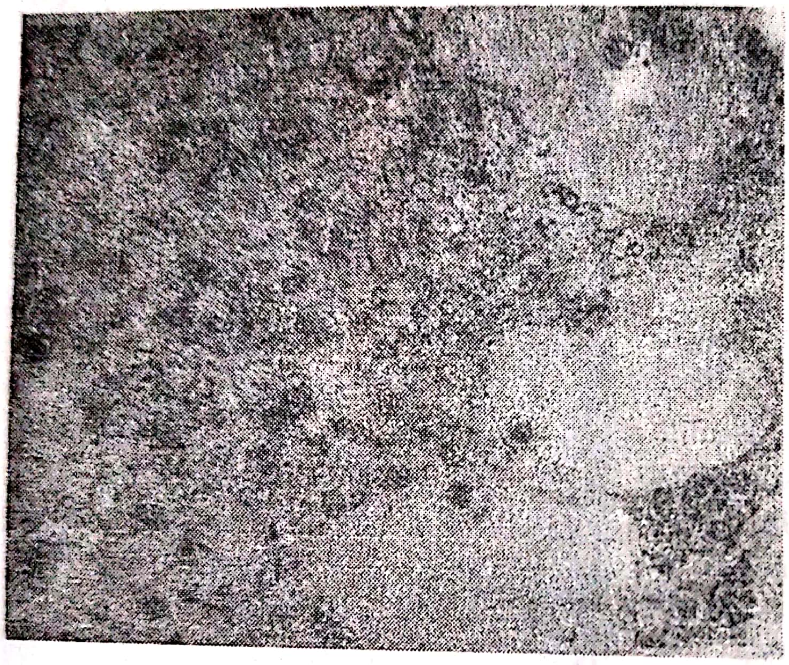


*Fig. 1.46.* Boala Cacchi-Ricci (ectazia canaliculară precaliceală) („medullary sponge kidney") — aspect histopatologic.

*Tratamentul* constă în : terapia ITU și prevenirea recidivelor ITU ; suplimentarea aportului lichidian (pentru evitarea depozitelor calcare, în interiorul ectaziilor canaliculare).

### *Sindroame complexe asociind și leziuni chistice renale*

Acestea sînt prezentate în tabelul 1.40. În general, este vorba de microchisturi corticale, iar semnificația lor funcțională și clinică este redusă. Pentru frecvența și semnificația mai importantă, se prezintă doar

### *Microchisturile renale din scleroza tuberoasă Bourneville*

În asociere cu leziunile cutanate

*Tabelul 1.40*

**Chisturile corticale renale în sindroame malformative multiple și anomalii cromozomiale**

(după J. A. Bernstein)

- Trisomiile D și E
- Sindromul lisencefalic
- Sindromul oro-facio-digital
- Sindromul Marden-Walker
- Sindromul Ehlers-Danlos
- *Cutis laxa congenita.*

caracteristice de tip angiolipomatos şi cu alte manifestări caracteristice, în această boală pot exista chisturi renale, de origine tubulară. Adesea, aceste chisturi pot fi suficient de mari pentru a produce modificări radiologice (asemănătoare cu acelea din rinichiul polichistic de tip „adult") şi pot să fie asociate cu alterarea funcţionalităţii renale.

De notat că, la unii bolnavi, poate exista hipertensiune arterială sau semne de insuficienţă renală cronică mai înainte ca alte manifestări ale bolii să fie aparente.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BASHOUR B. N., BALFE J. W. — "Urinary tract anomalies in neonates with spontaneous pneumotorax and/or pneumomediastinum", Pediatrics, 1977, 59, 1 048.
2. BERNSTEIN J. — "Structural maldevelopment of the kidney. Introduction" In : Rubin M. I. and Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology", p. 337—340, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
3. BERNSTEIN J. — "Familial renal dysplasia and renal abnormalities associated with malformation syndromes". In : Rubin M. I. and Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology" p. 356—360, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
4. BERNSTEIN J. — "Anomalies of form and position", In : Rubin M. I. and Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology", p. 372—373, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
5. BOURREAU M. şi *colab.* — cap. „Néphrologie — Urologie — Voies génitales externes" în : R. Perelman (sub red.) „Pédiatrie pratique", vol. III, Maloine S.A., Paris, 1980.
6. CROCKER J. F. S. — „Polycystic kidney disease". In : Rubin M. I. and Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric Nephrology", p. 360—365, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
7. CROCKER J. F. S., BROWN D. M., VERNIER R. L. — "Developmental defects of the kidney", *Pediatr. Clin. North Am.*, 1971, 18, 2.
8. FLEISCHMANN L. E. — "Renal agenesis and hypoplasia" In : Rubin M. I. and Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology", p. 340—345, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
9. KAPLAN B. — "Developmental abnormalities of the kidney and urinary collecting system". In : Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Behrman R. E. (eds.) : "Nelson Textbook of pediatrics", p. 1 548—1 552, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Toronto, London, 1979.
10. KAPLAN B. — "Ostructive lesions of urinary tract In : Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Behrman R. D. (eds.) : "Nelson Textbook of pediatrics", p. 1 560—1 562, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Toronto, London, 1979.
11. KISSANE J. M. — "Congenital malformations". In : Heptinstall R. H. : "Pathology of the kidney", p. 63, Churchill, London, 1966.
12. KROOVAND L. R., PERLMUTTER A. D. — "Anomalies of urinary collecting system". In : Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Behrman R. E. (eds.) : "Nelson Textbook of pediatrics", p. 1 563—1 565, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Toronto, London, 1979.
13. KROOVAND L. R., PERLMUTTER A. D. — "Anomalies of bladder and urethra". In : Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Behrman R. E. (eds.) : "Nelson Textbook of pediatrics", p. 1 566—1 569, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Toronto, London, 1979.
14. KROOVAND L. R., PERLMUTTER A. D. — "Disturbances of micturition". In : Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Behrman R. E. (eds.) : "Nelson Textbook of pediatrics", p. 1 578, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Toronto, London, 1979.
15. LIEBERMAN E., SALINAS-MADRIGAL L., GWINN J. L., BRENNAN L. P., FINE R. N. — "Infantile polycystic disease of the kidney and liver : clinical, pathological and radiological correlations and comparison with congenital hepatic fibrosis" *Medicine*, 1971, 50, 277.

16. RISDON A. R. — "Renal dysplasia and associated abnormalities of the urinary tract". In : Rubin M. I. and Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology", p. 346—356, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
17. SCHIMKE N. R. — "Juvenile nephronophthisis. Medullary Cystic disease". In : Rubin M. I. and Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology", p. 366—372, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
18. VEREANU I., SOCOLESCU M., COBAN N., PESAMOSCA AL., ZAMFIR T., PUIU ST. — „Curs de chirurgie pediatrică", Litografia I.M.F., București, 1980.
19. WILLIAMS D. I. — "Paediatric urology", p. 36, Ed. Williams, D. I., Butterworth, London, 1968.

## 1.6. MALFORMAȚIILE CĂII URINARE EXCRETORII

### 1.6.1. ANOMALIILE OBSTRUCTIVE ALE TRACTULUI URINAR SUPERIOR

#### 1.6.1.1. HIDROCALICELE

Reprezintă dilatația caliceală deasupra unui obstacol (stenoză congenitală) la nivelul tijei caliceale. Anomalia poate fi uni- sau bilaterală. Este rară și interesează în mod egal ambele sexe.

*Clinic*, hidrocalicele poate fi asimptomatic și, deci descoperit întîmplător la urografia endovenoasă sau se poate manifesta prin simptome și semne în general nespecifice : dureri lombare, ITU, hematurie.

*Paraclinic*, datele cele mai utile pentru diagnostic le furnizează urografia endovenoasă : alungirea și strîmtorarea unei tije caliceale ; dilatația mai mult sau mai puțin importantă a unuia sau mai multor calice, cu întîrziere în eliminarea substanței de contrast ; distensia caliceală poate fi importantă împingînd cavitățile excretorii învecinate ; grosimea parenchimului renal corespunzător calicelui(lor) dilatat(e) poate fi normală sau scăzută. Anomaliile pot interesa una sau mai multe grupe caliceale.

*Diagnosticul diferențial* al imaginii radiologice se face cu : distensia caliceală secundară atrofiei și fibrozei parenchimatoase din pielonefrita cronică (distensie de „tracțiune") ; distensiile caliceale prin stenoză secundară unei anomalii vasculare a tijei caliceale (în acest caz localizarea distensiei este preferențial în dreapta și la nivelul calicelui superior ; se observă urografic o amprentă pe tija caliceală, care dispare la compresiune) ; distensiile secundare unei compresiuni tumorale de vecinătate sau hidronefrozei.

*Tratament*. În caz de asociere cu ITU recidivante sau litiază care nu răspund la tratament medical este indicată intervenția chirurgicală (rezecția calicelui sau a grupelor caliceale interesate și a parenchimului renal corespunzător).

#### 1.6.1.2. HIDRONEFROZA SECUNDARĂ ANOMALIILOR CONGENITALE LA NIVELUL JONCȚIUNII PIELOURETERALE

Anomaliile congenitale la nivelul joncțiunii pielo-ureterale constituie cea mai frecventă cauză de uropatie obstructivă malformativă a tractului urinar superior. Anomalia este, în general, unilaterală (în 90% din cazuri) și cel mai frecvent localizată în stînga (80%). Afectează predominant sexul masculin (2/3 din cazuri). Caracterul familial este întîmplător. În 1/3 din cazuri descoperirea uropatiei obstructive se realizează înainte de vîrsta de 1 an, în cca 1/2 din cazuri înainte de 5 ani. Etiologia este ipotetică.

*Patogenia* hidronefrozei tractului urinar superior este legată, în principal, de o anomalie funcțională, de o tulburare a motricității : este vorba de o incoordonare de contracție între bazinet și ureterul lombar, ceea ce conduce la retenția urinii și stază pielică. Intervine apoi efectul mecanic legat de ascensionarea nivelului joncțiunii pieloureterale și formarea unei valve obstructive la acest nivel. În mod accesoriu pot interveni și alte anomalii congenitale ale joncțiunii ureterale : cudurile și acolarea uretero-pielică ; prezența unui vas polar accesoriu în 10% din cazuri.

*Fiziopatologia* manifestărilor produse de anomaliile de la joncțiunea uretero-pielică este legată de hiperpresiunea endopielică, care conduce la dilatarea progresivă a cavităților excretorii intrarenale, apoi la decompensarea musculaturii pielice*, conducînd la aspectul de bazinet destins, aton și la normalizarea presiunii intrarenale prin diminuarea debitului urinar și resorbția intrarenală a urinii excretate.

Infectarea urinii stagnante din tractul urinar superior, asociată presiunii intrarenale crescute și eventualelor leziuni displazice renale întîlnite în formele severe, duce la alterarea funcționalității renale (pielonefrită cronică).

*Clinic,* semnele sînt, în general, nespecifice ; se pot întîlni :

- *durerea lombară* (în 25% din cazuri). Este unilaterală, iradiază spre flanc sau fosa iliacă homolaterală. Este mai specifică cînd e izolată, neasociată cu febră, tulburări micționale sau digestive. La copil, îmbracă rareori aspectul de colică lombară, mai mult de jenă, de „apăsare dureroasă lombară". Este în general, persistentă sau recidivantă. Poate constitui o sursă de eroare, cînd predomină iradierea abdominală și cînd e asociată cu febră, greață, vărsături (diagnostic diferențial cu o apendicită acută) ;
- *„tumora" renală* (în 20% din cazuri) nedureroasă la palpare, netedă, regulată, renitentă, mobilă sau nu, avînd contact lombar net și fiind transiluminabilă la sugar. Variabilitatea volumului sau consistenței la examene succesive, legată de variațiile distensiei pielice, este un semn prețios, dar rar ;
- *manifestări de ITU* (în 25—30%), nespecifice, dar conducînd la efectuarea urografiei endovenoase revelatorii în cazul cînd sînt recidivante ;
- *hematurie* (în 5% din cazuri), macro- sau microscopică, totală la „proba celor trei pahare", datorită distensiei bazinetale, litiazei pielice sau contuziei rinichiului hidronefrotic (în care caz apare ca hematurie posttraumatică !) ;
- *manifestări de insuficiență renală cronică* în formele bilaterale sau de hidronefroză pe rinichi unic.

Simptomatologia manifestă o tendință de repartiție diferită pe intervale de vîrstă : tumora lombară și tulburările digestive sînt semne revelatorii în special la nou-născut și sugar ; durerea lombară este apanajul copilului mare. Infecțiile tractului urinar (ITU obstructive, recidivante), în special formele febrile sînt semne revelatorii la toate vîrstele.

---

* Urologic se face o distincție între distensia bazinetală atonă cu prognostic funcțional postoperator nefavorabil și distensia cu tonicitate normală, ce are prognostic favorabil.

*Paraclinic,* diagnosticul pozitiv este pus pe datele furnizate de urografia endovenoasă (fig. 1.47 și 1.48) : rinichi mărit de volum unilateral

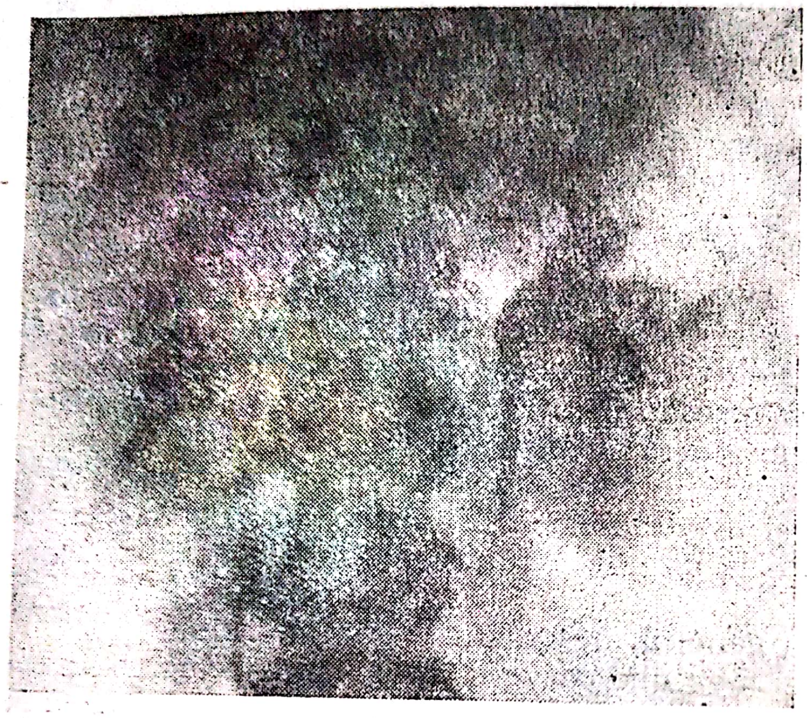


*Fig. 1.47.* Obstrucție la nivelul joncțiunii pieloureterale drepte prin prezența unui vas polar inferior (colecția dr. I. Balaban).

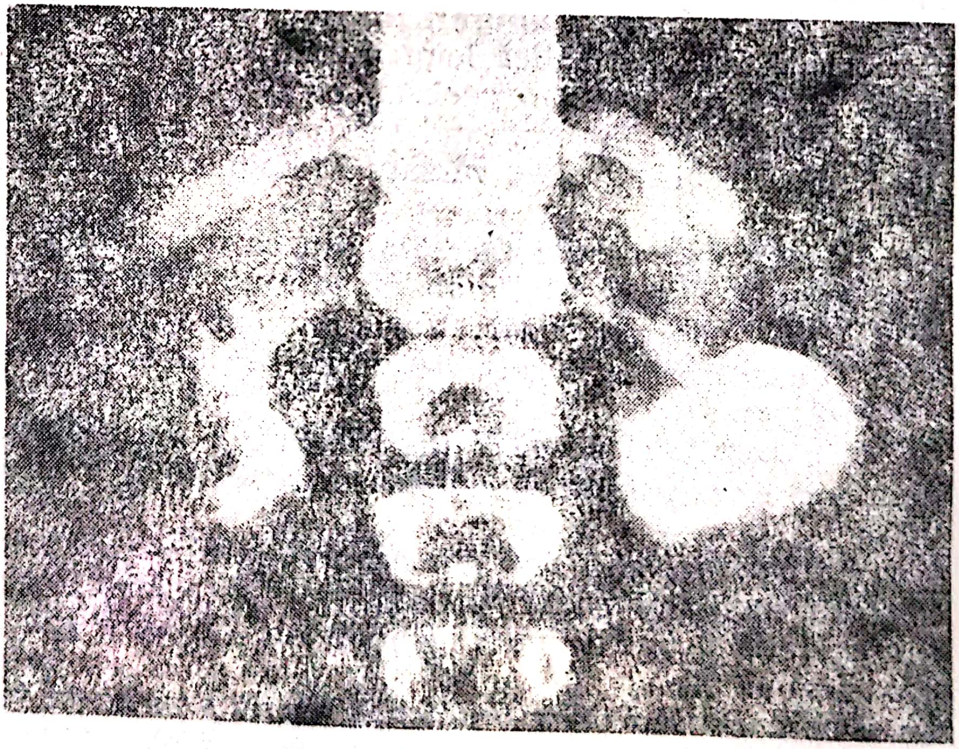


*Fig. 1.48.* Obstrucție la nivelul joncțiunii pieloureterale stîngi ; masivă ectazie pielică.

în 10% din cazuri ; dilatația calicea1ă și pielică (bazinetul este convex, sau plat la nivelul marginii inferioare în mod normal concav) ; absența opacifierii ureterului lombar (în 75% din cazuri) chiar pe clișeele obținute în procubit ; în rarele cazuri în care se opacifiază, se constată implantarea sa anormal de înaltă pe marginea internă a bazinetului ; un important semn funcțional este constituit de întîrzierea apariției substanței de contrast în cavitățile excretorii de partea interesată și întîrzierea eliminării substanței de contrast din bazinet (sînt necesare clișee tardive la 12, 18 sau 24 ore); rinichi „mut" unilateral (10% din cazuri) în formele severe.

În caz că semnele urologice sînt minore, aparent nesemnificative, proba hiperdiurezei conduce la distensie bruscă pielică, asociată uneori cu dureri lombare.

Utilitatea urografiei endovenoase constă în faptul că furnizează și alte informații: inventarul anomaliilor asociate ale tractului urinar sau ale rinichiului (agenezia, hipoplazia renală controlaterală, rinichiul în potcoavă care se asociază frecvent cu anomaliile joncțiunii pieloureterale); prezența litiazei renale asociate (în 5—10% din cazuri, procesul litogen fiind favorizat de staza în tractul urinar superior și/sau infecția urinii pielice); indicații privind aspectul funcțional, inclusiv indicele parenchimatos Hodson.

Pentru studiul funcțional al rinichiului în această malformație sînt utile și alte examene paraclinice: aprecierea puterii de concentrare, *clearance*-urile glomerulare, nefrograma izotopică.

*Diagnosticul diferențial* al anomaliilor joncțiunii pieloureterale se face cu:

- obstrucția joncțiunii pieloureterale printr-o tumoră a uroteliului sau prin bride extrinseci (anomalii rare);
- stenoza congenitală a ureterului lombar sau pelvin cu hidronefroză secundară (și acestea sînt anomalii rare, iar urografia evidențiază ureterul lombar destins);
- megacalicele congenitale (nu există dilatație bazinetală sau anomalii dinamice în tractul urinar superior);
- tumorile renale asociate sau nu cu aspectul de rinichi urografic „mut": nefroblastomul (la ecografia abdominală: tumoare solidă!) și displazie renală chistică;
- refluxul vezicoureteral cu hidronefroză secundară (evidențiat de uretrocistografia micțională).

*Tratament.* Anomaliile minore — în general asimptomatice — beneficiază de tratament conservator (supravegherea sterilității urinii, practicarea urografiei endovenoase și aprecierea funcționalității renale la intervale de 2—3 ani).

Restul cazurilor beneficiază de tratament chirurgical: excizia stenozei de la nivelul joncțiunii pieloureterale și anastomoză uretero-pielică în 80% din cazuri, cu rezultat postoperator funcțional bun sau foarte bun în 95% din cazurile operate; nefrectomie, necesară în cele aproximativ 10% din cazuri care prezintă o interesare funcțională majoră a rinichiului sau aspectul de rinichi pionefrotic.

### 1.6.1.3. HIDROURETERUL OBSTRUCTIV „PRIMAR"*

*Etiopatogenie.* Comparativ cu anomaliile joncțiunii pieloureterale această anomalie este o cauză rară de obstrucție a tractului urinar superior. Predomină la sexul masculin. Există forme de obstrucție unilate-

---

* „Primar" în sensul că obstrucția nu se datorește litiazei, migrării unui cheag sanguin în căile urinare, unor bride sau altor compresiuni extrinseci.

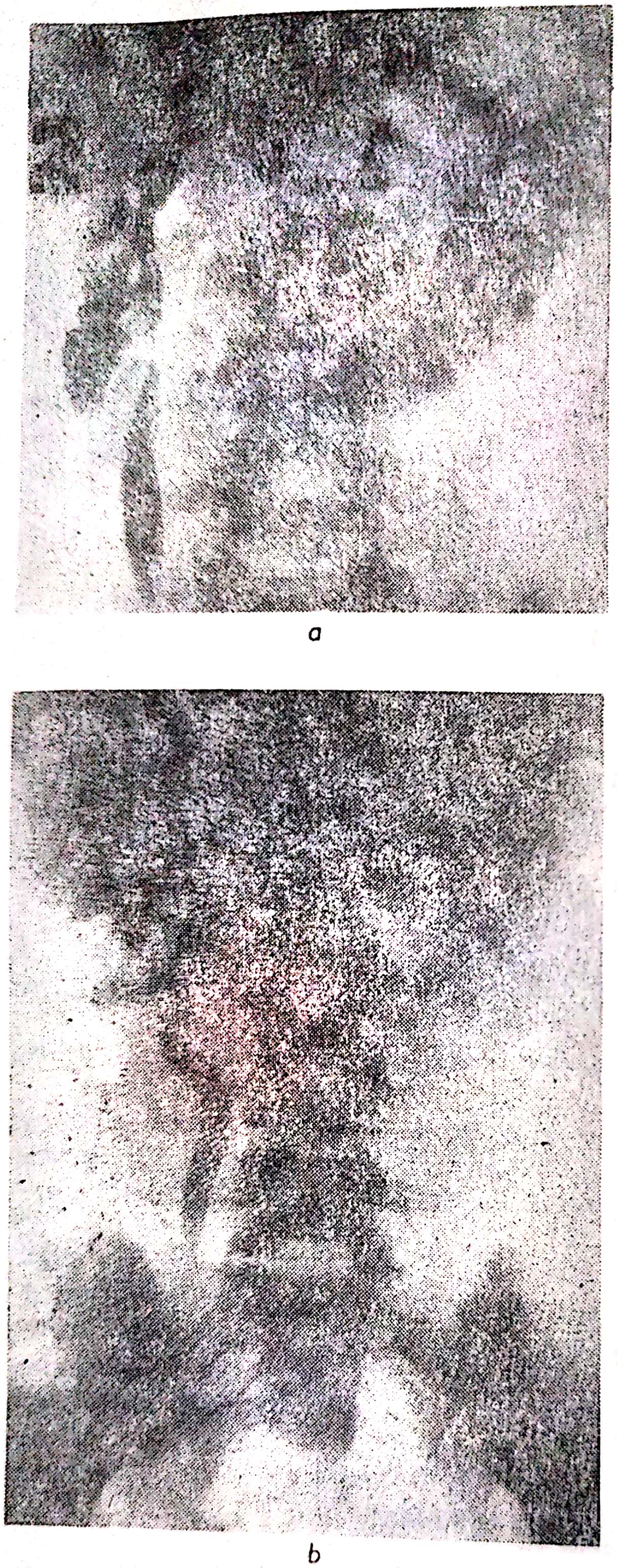


*Fig.* 1.49. a) Stenoză ureterală dreaptă (intrinsecă), hidrobazinet și hidrocalice secundare.
b) Stenoză prin obstacol ureteral drept (săgeata) cu uretero-hidronefroză secundară (colecția dr. I. Balaban).

rală, în care ureterul stîng este cel mai frecvent interesat, dar și forme bilaterale, descoperite la sugar cel mai adesea. Segmentul stenotic este localizat oriunde între joncțiunea pieloureterală și joncțiunea ureterovezicală. Natura defectului obstructiv nu este precis cunoscută : s-a presupus că este vorba de o anomalie a inervației musculaturii parietale a ureterului (similară bolii Hirschprung), dar datele actuale sînt contradictorii. Consecințele funcționale sînt reprezentate de hidronefroza secundară și infecție care conduc la distrucție parenchimatoasă și insuficiență renală cronică.

*Clinic,* manifestările sînt reprezentate de : ITU cel mai frecvent ; durere lombară ; hematurie ; rinichiul „tumoral" hidronefrotic ; semnele de insuficiență renală cronică.

*Paraclinic,* diagnosticul este stabilit prin urografia endovenoasă (fig. 1.49. A, B) care evidențiază : dilatația supraastenotică a ureterului și — retrograd — a cavităților excretorii intrarenale ; segmentul stenotic (în poziție constantă pe examene succesive, diferit de tulburările funcționale de tip hiperton secundare infecției) ; întîrzierea eliminării substanței de contrast de partea afectată.

Consecințele funcționale ale hidronefrozei secundare sînt evidențiate de probele funcționale renale.

*Diagnosticul diferențial* se face cu obstrucțiile ureterale secundare prin : calculi, cheaguri sanguine sau compresiuni extrinseci (bride, fibroplazia retroperitoneală).

*Tratamentul* constă în : expectativă în cazurile necomplicate ;

intervenție chirurgicală în cazurile complicate cu ITU obstructive recidivante, în care sterilizarea urinii nu poate fi obținută medical (și anume : excizia segmentelor stenotice cu reimplantare ureterală sau nefrectomie dacă este vorba de obstrucție unilaterală cu atrofie renală hidronefrotică).

### 1.6.1.4. URETERUL RETROCAV

Este o anomalie congenitală foarte rară și rareori depistată la copil. Constă într-o topografie anormală — prevertebrală și retrocavală a ureterului lombar. Se produce obstrucția în evacuarea urinii în acest segment prevertebral, cu ureterohidronefroză secundară.

*Clinic,* ureterul retrocav poate fi asimptomatic, descoperit cu ocazia practicării urografiei, în unele cazuri cu ocazia examenelor de bilanț, al unor anomalii complexe (este întîlnit frecvent în sindromul Turner). Altfel, simptomele sub care se manifestă sînt nespecifice : crize dureroase lombare cu iradiere iliacă ; ± ITU recidivant.

*Paraclinic,* elementele esențiale pentru diagnostic se obțin cu ocazia urografiei endovenoase :

- poziție prevertebrală a ureterului lombar, pe distanțe variabile, la clișeele anteroposterioare ;
- clișeele obținute în profil arată proiecția prevertebrală a ureterului lombar la nivelul vertebrelor $L_3$, $L_4$. Un semn patognomonic ar fi imposibilitatea de a disocia segmentul retrocav de opacitatea corpilor vertebrali.

La aceste semne urografice se adaugă semne mai mult sau mai puțin conturate de ureterohidronefroză (dilatație și întîrziere de evacuare a substanței de contrast la nivelul tractului urinar superior).

*Tratamentul* este în principal chirurgical și indicația sa este dată de influența obstrucției ureterale asupra tractului urinar superior și funcției renale. Constă în rezecția segmentului retrocav și restabilirea continuității ureterale prin anastomoză termino-terminală.

### 1.6.1.5. VALVELE URETERALE

Constituie anomalii excepționale ale tractului urinar superior. Sînt mai frecvente la sexul masculin. Constau în prezența în lumenul ureteral al unor valvule — incomplete sau circulare — constituite din fascicule musculare netede, tapisate de un epiteliu de tip excreto-urinar. Gradul de obstrucție realizat este variabil (ceea ce explică și depistarea anomaliei la vîrste diferite, de la sugar și pînă la adult). Cel mai frecvent, valvele ureterale sînt unilaterale, plasate pe unul din cele trei segmente ureterale, unice sau multiple. Nu rareori se asociază cu anomalii de dezvoltare ale rinichiului controlateral.

*Clinic,* se manifestă prin semne de obstrucție urinară mai mult sau mai puțin severă :

- în cazurile severe, cu celălalt rinichi nefuncțional, anurie la nou-născut ;
- în mod obișnuit se manifestă prin unul sau mai multe semne ca : ITU recidivante, dureri abdominale, distensia rinichiului homolateral perceptibilă la palpare, hipertensiune arterială, insuficiență renală.

*Paraclinic,* în aproximativ 1/3 din cazuri urografia endovenoasă prezintă aspecte caracteristice pentru diagnosticul pozitiv :

- aspectul de ureterohidronefroză „suspendată“ ;
- evidențierea valvelor (laterale sau circulare), mai rar individualizată.

De notat însă că semnele radiologice sînt absente (rinichi „mut“ unilateral) în cca 2/3 din cazuri, în care rinichiul homolateral este distrus ca urmare a hidronefrozei și infecției și diagnosticul este posibil numai intraoperator.

*Diagnosticul diferențial* radiologic se face cu :

- ureterul „fetal“ (aspectul moniliform al ureterului, fără semnificație funcțională) ;
- stenozele ureterale „primare“ (vezi mai sus) ;
- stenozele secundare.

*Tratamentul* este chirurgical și constă în exereza segmentului purtător de valve, cu restabilirea continuității fluxului urinii. Rezultatele sînt variabile, depinzînd în mare măsură de deteriorarea sau nu a rinichiului homolateral ca și de coexistența malformațiilor rinichiului controlateral.

### 1.6.1.6. STENOZA PRIMITIVĂ A JONCȚIUNII URETEROVEZICALE

Este o anomalie rară, rezultată ca urmare a dispoziției anormale a fibrelor musculare ale ureterului terminal, asociată sau nu cu scleroză parietală. Se realizează o distensie ureterală variabilă superior de obstacol, parțială sau totală.

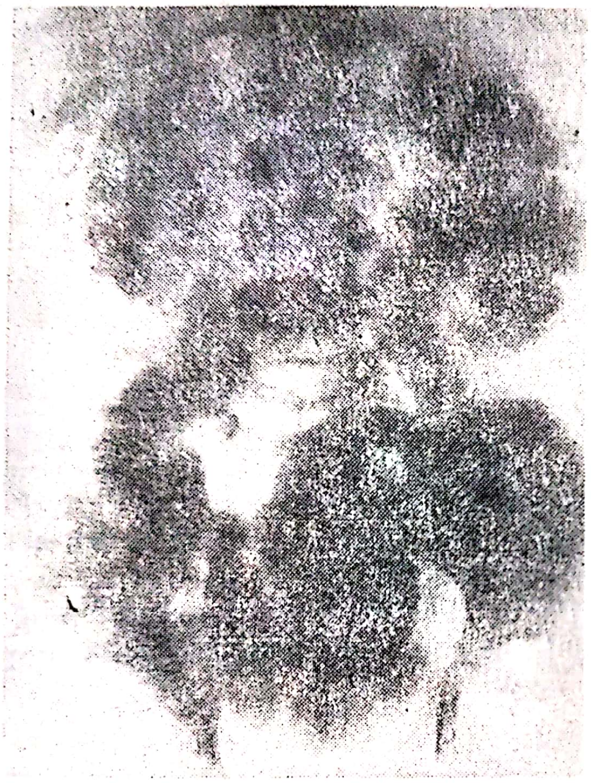
Complicațiile cele mai frecvente sînt legate de stază, asocierea ITU recidivante și interesarea în grad variabil a funcției renale. Este întîlnită mai frecvent la sexul masculin, mai ales ca anomalie unilaterală și localizarea preferențială este în stînga.

*Clinic,* debutul manifestărilor se face în jurul vîrstei de 3—5 ani și constau în : dureri lombare și abdominale ; ITU recidivante ; hematurie ; colică lombară cu eliminarea unui calcul uneori ; semne de insuficiență renală cronică (poliurie, polidipsie ± hipertensiune arterială), cînd leziunile sînt bilaterale și avansate, sau cînd sînt unilaterale pe calea excretorie a unui rinichi unic ; rinichi mărit de volum („tumoral“).

*Paraclinic,* urografia endovenoasă pune diagnosticul pe baza următoarelor semne radiologice :

- distensia ureterală cu terminare a porțiunii dilatate în cupulă, la distanță de peretele vezical, și continuarea cu un segment subțire pînă la nivelul trigonului vezical (aspectul clasic „în ridiche“, observat în clișee obținute în poziția 3/4 sau după golirea vezicii) ;

- apariţia tardivă a substanţei de contrast în vezică, ca şi timpul de golire prelungit a ureterului dilatat ;
- efectul obstacolului asupra ureterului şi rinichiului sînt variabile : ureterul poate fi dilatat doar în segmentul pelvin, sau în totalitate, cu aspect tortuos, dar cu peristaltism mult timp păstrat ; în cazurile severe se observă aspect de ureterohidronefroză (fig. 1.50 şi 1.51) ;



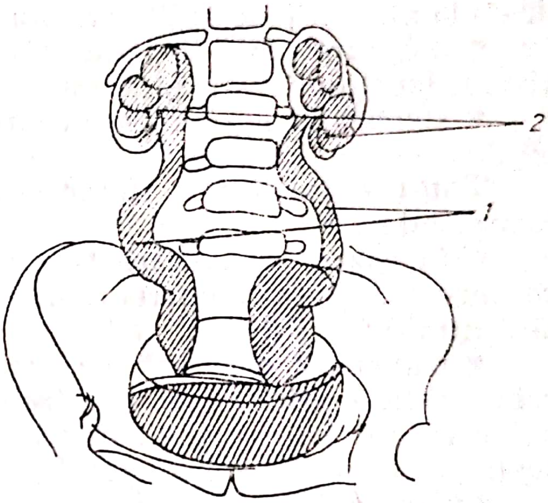
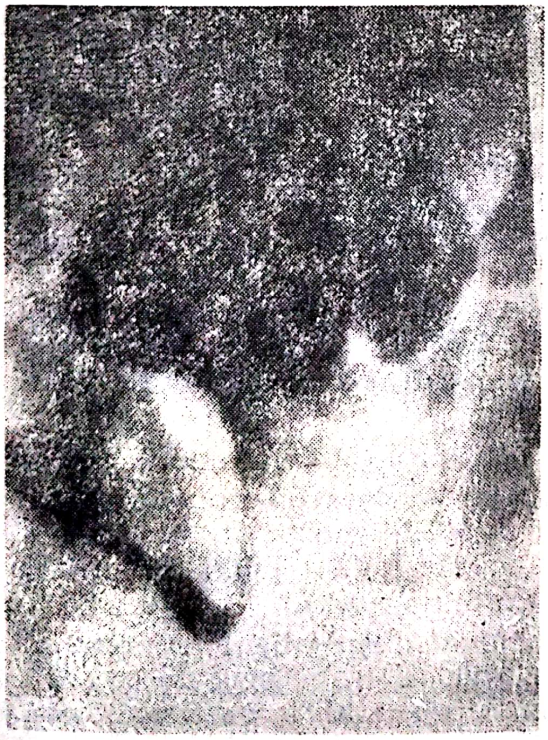


*Fig. 1.50.* Megaureter şi hidronefroză bilaterală (colecţia dr. I. Balaban).
1 — Megaureter ; 2 — Hidronefroză bilaterală.



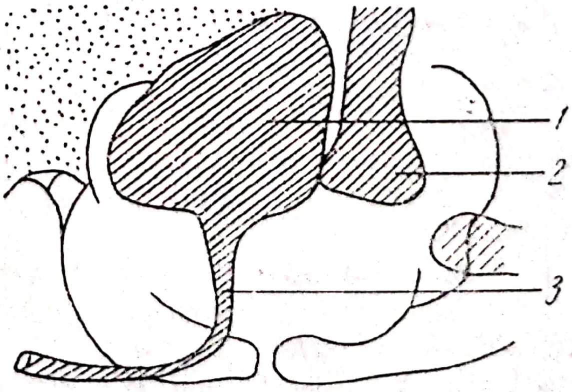


*Fig. 1.51.* Uretrocistografie micţională — reflux vezico-ureteral stîng (colecţia dr. I. Balaban) :
1 — Vezica urinară ; 2 — Reflux ureteral stîng ; 3 — Uretra normală.

- poate fi evidențiată frecvența refluxului vezicoureteral controlateral.

Cistografia retrogradă evidențiază absența unui obstacol subvezical, vezica urinară normală și absența refluxului vezicoureteral de partea stenozei, elemente importante pentru diagnosticul diferențial.

Cistoscopia arată un orificiu ureteral prezent și permeabil, de partea leziunii.

*Diagnosticul diferențial* al anomaliei se face cu :

- stenoza traiectului intramural al ureterelor prin hipertrofia detrusorului vezical secundar unui obstacol subvezical ;
- stenozele secundare (consecutive intervențiilor chirurgicale practicate la nivelul joncțiunii vezicoureterale) ;
- megaureterul idiopatic ; fără anomalii stenozante sau refluante la nivelul joncțiunii vezicoureterale ;
- stenoza joncțiunii vezicoureterale asociate cu reflux vezicoureteral.

*Tratamentul* este diferențiat, în funcție de gravitatea interesării funcționale :

- în caz de interesare funcțională ușoară sau moderată, tratament conservator (supraveghere radiologică, funcțională și urmărirea sterilității urinii) ;
- tratament chirurgical (rezecția porțiunii stenozate a ureterului și reimplantare prin tehnică antireflux în vezica urinară), cînd rinichiul controlateral este normal. În caz de afectare severă — funcție și de situația rinichiului controlateral — se poate practica ureteronefrectomia sau diversiunea urinară temporară, urmată de corecție chirurgicală.

### 1.6.1.7. URETEROCELUL SIMPLU

Constituie dilatația pseudochistică a părții terminale a ureterului, în traiectul din peretele vezicii urinare, dezvoltîndu-se în interiorul cavității vezicale. Este uni- sau bilaterală. Volumul dilatației chistice este în general modest, obstrucția ureterală realizată este puțin importantă, iar efectul pe tractul urinar superior nu este notabil în majoritatea cazurilor. Este cea mai rară varietate a ureterocelului, comparativ cu formele dezvoltate pe un ureter cu deschidere ectopică.

*Clinic,* manifestările acestei anomalii sînt puțin specifice : ITU, dureri lombo-abdominale.

*Paraclinic,* o serie de elemente în favoarea diagnosticului pozitiv sînt furnizate de urografia endovenoasă (fig. 1.52 și 1.53).

- parenchimul renal corespunzător își păstrează, în general, funcționalitatea ;
- dilatația cavităților excretorii ale rinichiului este modestă ;
- substanța de contrast opacifiază punga ureterală terminală — rotundă sau ovalară — de talie mică, ca un strat de substanță înconjurînd un halou clar : este imaginea „în cap de cobră“ *(cobra head)* caracteristică, vizibilă cît timp umplerea vezicală nu este completă.

Cistoscopia evidențiază un alt argument al diagnosticului : prezența unui tunel submucos în unghiul extern al trigonului, la locul de implantare normală a ureterului ; orificiul pungii ureterale este punctiform.

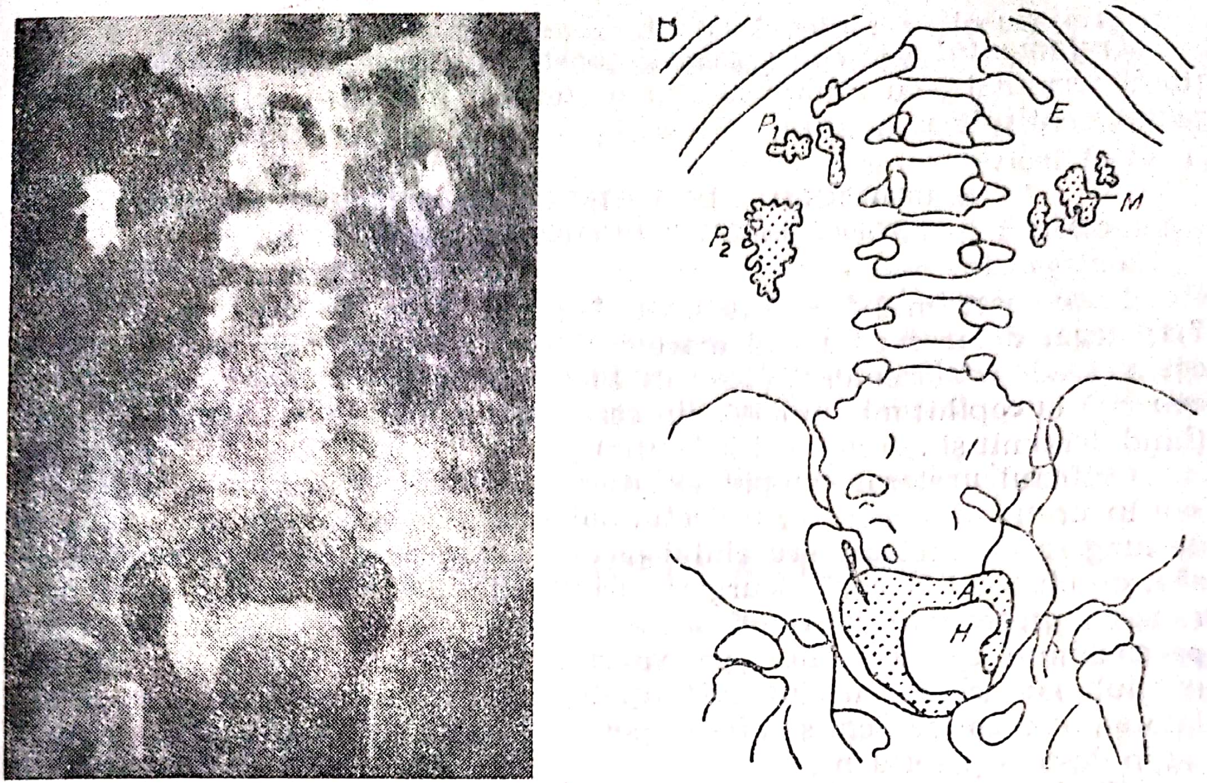


*Fig. 1.52. A* Ureterul ectopic, simulînd prezența de aer în colon. Duplicația pelvisului este evidentă de partea dreaptă.
*B* Reprezentare schematică a imaginii urografice.
A=lumenul vezicii urinare; H=ureterul stîng neopacifiat; M=polul caudal al pelvisului stîng opacifiat; $P_1$=pelvisul cefalic drept opacifiat; $P_2$=pelvisul caudal drept opacifiat.

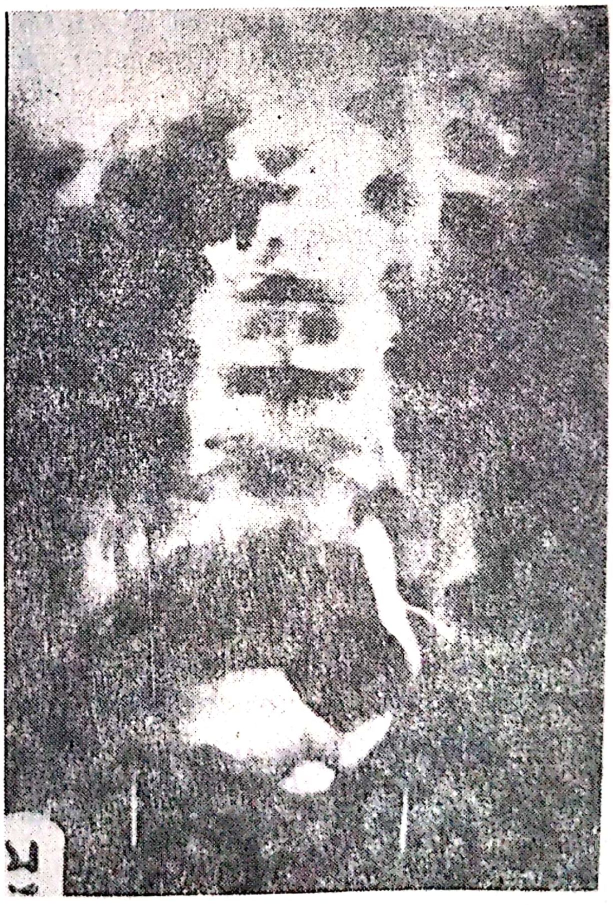


*Fig. 1.53.* Ureterocele simple bilaterale. Rinichiul drept are o capacitate funcțională mai mică și ureterocelul de aceeași parte apare ca defect de umplere. De partea stîngă ureterocelul este opacifiat.

*Tratamentul* este chirurgical și constă în exereza chirurgicală a porțiunii terminale, cu reimplantarea ureterului în vezica urinară printr-o tehnică antireflux.

### 1.6.1.8. URETEROCELUL DEZVOLTAT PE URETERUL CU DESCHIDERE ECTOPICĂ ÎN CAZUL DUPLICITĂȚII URETERALE

Interesează mai frecvent sexul feminin (raportul F/B aproximativ 7/1), legat de frecvența mai mare a duplicității ureterale la fetițe. Este cel mai adesea unilateral (doar în 10% bilateral). Este o anomalie descoperită la copilul mic în 30% din cazuri chiar înainte de vîrsta de un an (fiind denumit și „ureterocel infantil").

Orificiul ureteral ectopic se situează în vecinătatea colului vezical sau în uretra posterioară ; traiectul submucos al ureterului este anormal de lung și volumul ureterocelului poate fi important. În acest mod, rolul său, de obstacol în calea scurgerii urinii este mai important decît în varietatea precedentă, hidronefroza pielonului respectiv este notabilă iar parenchimul corespunzător are valoare funcțională redusă. Deseori, la nivelul parenchimului sînt evidențiate leziuni displazice. Ureterul ipsilateral, al cărui orificiu se află în peretele vezical, este mai mult sau mai puțin destins și refluant.

*Clinic,* manifestările sînt în mare parte nespecifice : ITU, dureri abdominale, palparea unui rinichi mărit de volum („tumoral").

Unele din simptomele și semnele prezente la bolnav au însă un grad mai mare de specificitate :

- dificultăți micționale și retenția acută de urină (glob vezical) ce traduc ocluzia cervicală sau uretrală prin ureterocel ;
- incontinența urinară asociată prolabării ureterocelului în uretră ;
- prolapsul vulvar al ureterocelului (rar, dar caracteristic) este, în general, precedat de semne de ITU, sau de dificultăți micționale. Prolapsul se prezintă ca o tumoretă rozacee, obstruînd total sau parțial, înspre anterior, regiunea vulvară. Volumul său crește în cursul eforturilor micționale. Tușeul rectal îl percepe ca pe o tumoare care evoluează pînă în micul bazin. Un cateter plasat în uretră poate avansa în vezica urinară, de unde se extrage urină normală ; puncția ureterocelului evidențiază urină infectată (piurie și bacteriurie).

*Paraclinic,* sînt utile pentru diagnostic :

- *urografia endovenoasă,* care :

— evidențiază ureterocelul ca formațiune lacunară în vezica urinară opacifiată de substanța de contrast, cel mai bine vizibil în cistografia micțională (lacună clară, perfect rotundă, cu marginile nete și conturată de produsul radioopac intravezical care desemnează o semilună cu concavitatea inferioară ; în general este lateralizată — lacună juxtacervicală — dar cînd este voluminoasă poate să apară în centrul vezicii urinare) ;

— pe imaginile de profil evidențiază implantarea formațiunii lacunare în trigon, în direcția colului vezical, sau spre uretra posterioară ;

— demonstrează duplicitatea aparatului pielocalicial și efectul ureterocelului atît asupra pielonului superior cît și a căii excretorii controlaterale (și aceasta poate fi influențată în caz de ureterocel voluminos !) ;

- *cistografia micțională,* care evidențiază reflux vezicoureteral ipsi- sau controlateral (inclusiv la nivelul ureterului purtător de ureterocel în 10—15% din cazuri ! ;
- *cistoscopia,* utilă în special pentru a diferenția ureterocelul de chistul de trigon (foarte rar) sau de rabdomiosarcomul vezical (care dă la cistografie o imagine multilacunară) ;
- *scintigrafia renală* care permite aprecierea situației funcționale a parenchimului renal corespunzător, anterior intervenției chirurgicale.

*Tratamentul* este chirurgical și constă în heminefrectomie polară superioară*, asociată cu exereza ureterului purtător de ureterocel (parțială, spre a nu compromite vascularizația ureterului ipsilateral sau totală, cu reimplantarea ureterului ipsilateral în vezica urinară prin tehnică antireflux.

*Prognosticul* depinde de valoarea funcțională a parenchimului renal restant.

### 1.6.2. DESCHIDEREA ECTOPICĂ A URETERULUI

Este o anomalie rară a tractului urinar, interesînd predominant sexul feminin (raport F/B : 5—6/1). În peste 80% din cazuri se asociază cu duplicitatea pieloureterală uni- sau bilaterală. Deschiderea ectopică (în colul vezical, uretră, căile genitale) interesează de obicei pielonul superior (fig. 1.54). Funcțional, se comportă ca un obstacol ureteral sau este responsabilă de incontinența urinară.

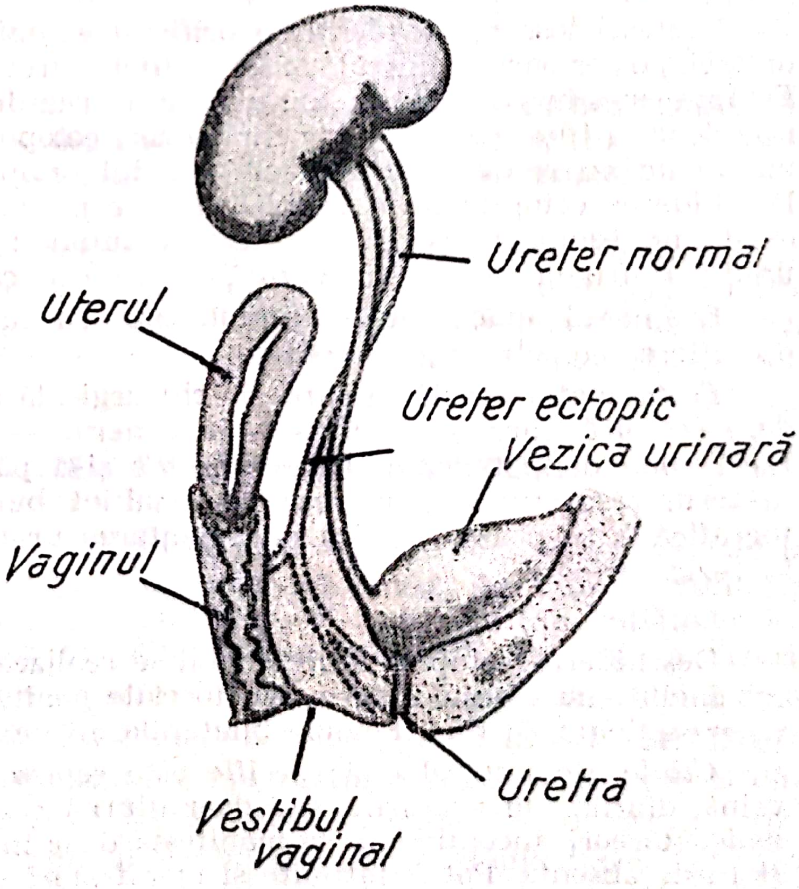


*Fig. 1.54.* Sediile posibile ale deschiderii ureterale ectopice la nivelul vaginului, uretrei și vestibulului vaginal (reprezentare schematică).

---

* Ureterul cu deschidere ectopică corespunde aproape totdeauna pielonului superior în caz de duplicitate a căii excretorii (vezi mai jos).

*La băieți*

Deschiderea ectopică a ureterului se face, de obicei, la nivelul uretrei posterioare — deasupra sfincterului extern — sau în tractul genital: utricula prostatică, canalul ejaculator, vezicula seminală sau ductul deferent.

*Semnele clinice* sînt, în parte, nespecifice: ITU recidivante, dureri abdominale, palparea unui rinichi „tumoral". Unele din manifestări sînt însă specifice și constituie argumente importante în favoarea diagnosticului pozitiv: episoade recurente de epididimită sau orhiepididimită asociate sau nu cu dureri pelvine agravate de efortul de defecație; hemospermia la pubertate; ejaculări dureroase; perceperea — la tușeul rectal — unei tumori anterioare supraprostatice rotunjite (corespunzînd veziculei seminale și porțiunii terminale a ureterului ectopic și destins).

*Paraclinic*, urografia endovenoasă evidențiază:

- duplicitatea aparatului excretor, uni- sau bilaterală (uneori mascată de faptul că pielonul superior drenează o porțiune de parenchim renal nefuncțional!);
- ureterohidronefroză la nivelul unei căi excretorii nededublate (mai rar);
- prezența unei imagini lacunare la nivelul cornului trigonal, corespunzînd amprentei pe fundul vezical a tumorii percepute prin tușeu rectal;
- asocierea, frecventă, a refluxului vezicoureteral.

Uretrocistoscopia evidențiază orificiul ectopic pe fața posterioară a uretrei posterioare și un al doilea orificiu ureteral în poziție normală. Ectopia este, în general, unilaterală, iar în caz de duplicitate este bilaterală doar în 10% din cazuri. În rare cazuri ectopia se asociază unui pielon unic, cînd nu se evidențiază decît orificiul ectopic în uretra posterioară. Deschiderea ectopică nu e vizibilă cînd se produce în căile genitale, dar există un semn endoscopic indirect și anume: bombarea unilaterală a unui hemitrigon vezical, în legătură cu distensia căilor genitale subiacente.

Examenul endoscopic se completează cu cateterismul orificiilor și opacifierea cu substanță de contrast.

*Tratamentul* constă în supresia chirurgicală a căii urinare cu deschidere ectopică, care corespunde — în general — unui parenchim distrus. Dacă zona de parenchim corespunzător și-a păstrat funcționalitatea și ureterul respectiv demonstrează peristaltică bună (înregistrare cinematografică!), se poate practica reimplantarea ureterului în poziție corectă în vezica urinară.

*La fete*

Deschiderea ectopică a ureterului se realizează în uretra posterioară, sub inelul sfincterului intern, sau în căile genitale: vestibul, vagin, uter și, excepțional, în rect. Ectopia bilaterală este excepțională.

*Clinic*, semnul cel mai specific este reprezentat de incontinența de urină, diurnă sau nocturnă, sau doar diurnă *coexistînd cu micțiuni normale*. Rareori, incontinența se manifestă doar în timpul eforturilor fizice sau este absentă. Pot fi întîlnite și manifestări nespecifice ca: ITU recidivante, dureri abdominale și — la sugar — distensia pielonului superior percepută ca tumoare lombară sau în flanc.

*Paraclinic*, un semn prețios pare a fi discordanța între urocultura recoltată la sugar cu dispozitiv de colectare (infectată) și cea recoltată prin sondaj vezical (sterilă).

*Urografia* evidențiază :

- duplicitatea uni- sau bilaterală a aparatului excretor, în care caz, un pielon superior (rar ambii pieloni superiori) este destins sau nefuncțional ;
- pielon unic destins și puțin funcțional (excepțional de rar) ;
- rinichi „mut“ urografic, dar asociat cu incontinența de uriná !.

*Cistografia retrogradă* poate opacifia — prin reflux — ureterul inserat la nivelul uretrei (deschiderea sa ectopică e vizibilă în clișeele oblice — 3/4 — luate în cursul cistografiei micționale).

*Endoscopia uretro-cistică și a căii genitale* evidențiază deschiderea ectopică a ureterului în vestibulul vulvar, în apropierea uretrei, mai rar în vagin, pe peretele său anterior în apropierea colului uterin sau în uretră. Se completează cu cateterizarea orificiilor și introducerea substanței de contrast.

*Scintigrafia renală* practicată preoperator dă indicații asupra funcționalității parenchimului renal corespunzător pielonului ectopic.

*Tratamentul* este chirurgical și constă în nefrectomie polară superioară și ureterectomie în caz de duplicitate cu pielon nefuncțional sau ureteronefrectomie în caz de pielon unic cu rinichi nefuncțional. Tehnicile de reimplantare a ureterului ectopic pot fi utilizate cînd pielonului respectiv îi corespund zone de parenchim normal.

#### 1.6.2.1. ECTOPIA BILATERALĂ A URETERULUI UNIC – CU DESCHIDERE URETRALĂ SAU CERVICALĂ – ASOCIATĂ CU APLAZIA TRIGONULUI VEZICAL ȘI A SISTEMULUI SFINCTERIAN

Este o anomalie excepțional de rară, interesează sexul feminin și se manifestă prin incontinență permanentă și totală. Vezica urinară e mică, cu absența marginii trigonale (endoscopic). Operațiile corectoare au puține șanse de reușită, incontinența persistînd datorită aplaziei sistemului sfincterian vezical.

### 1.6.3. DEDUBLAREA CĂII URINARE EXCRETORII

Este o anomalie frecventă a căii urinare (frecvența este apreciată la 1/150 nou-născuți) interesînd predominant sexul feminin. Dedublarea căii excretorii (fig. 1.55, 1.56, 1.57) poate fi completă (duplicitate pielo-ureterală) sau incompletă (bifiditate pielo-ureterală). În ambele cazuri, masa renală este unică. Anomalia ține de o perturbare a dezvoltării mugurelui ureteral și nu a blastemului nefrogen ; cînd această perturbare se produce după prima diviziune a mugurelui ureteral ia naștere bifiditatea pieloureterală, iar cînd perturbarea dezvoltării se datorește existenței unui mugure wolffian accesoriu se produce duplicitatea pieloureterală.

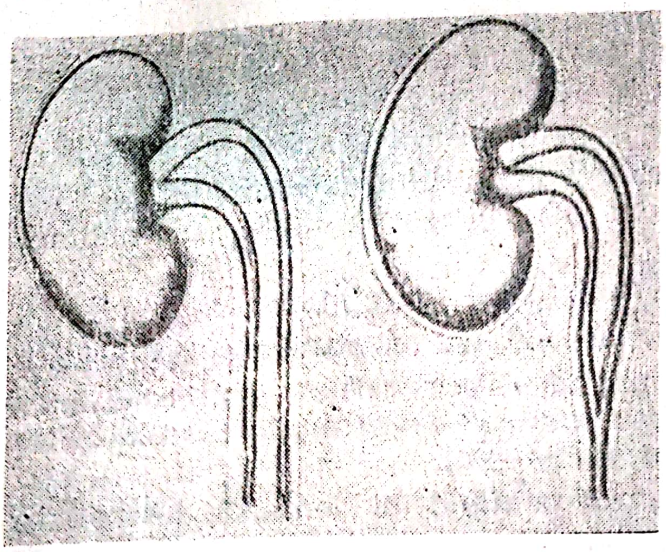


*Fig. 1.55.* Duplicație și — respectiv — bifiditate ureterală (reprezentare schematică).

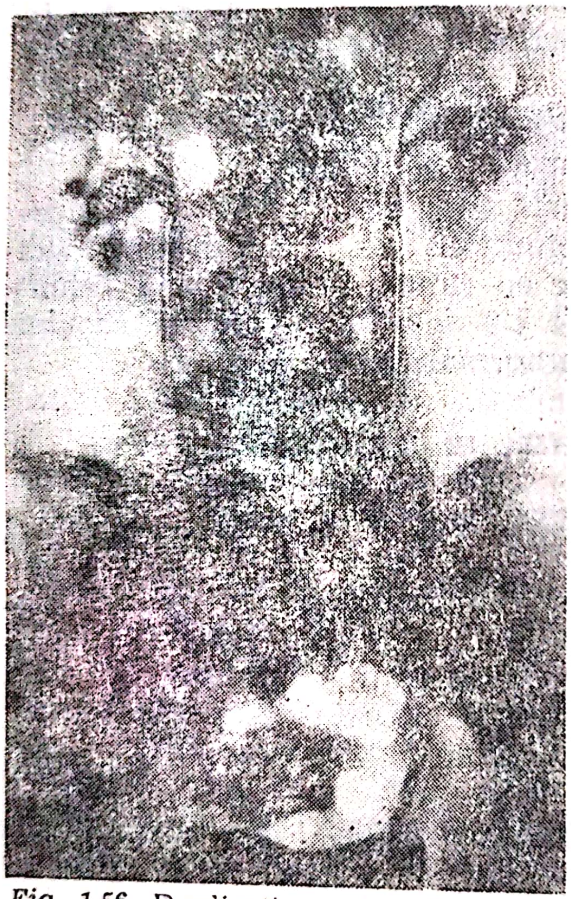


*Fig. 1.56.* Duplicație ureterală dreaptă și bifiditate ureterală stîngă (colecția dr. I. Balaban).

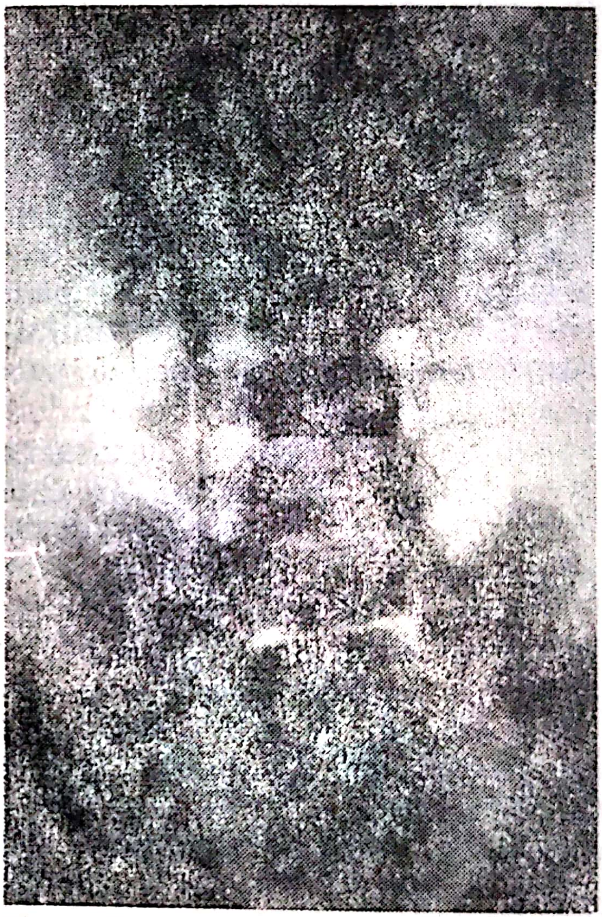


*Fig. 1.57.* Bifiditate ureterală dreaptă (colecția dr. I. Balaban).

În cazul dedublării complete a căii excretorii, deși unică, masa de parenchim renal este subdivizată în două teritorii funcționale :

- teritoriul superior, mai redus în dimensiuni și drenat printr-un grup caliceal în unul din uretere, fără diferențierea unui bazinet propriu ;
- teritoriul inferior, mai important, drenat de două grupe caliceale în bazinet și cel de al doilea ureter (cel medial de obicei).

Ansamblul teritorial parenchimatos plus calea excretorie alcătuiește un pielon (pielonul superior și pielonul inferior).

### 1.6.3.1. BIFIDITATEA PIELO-URETERALĂ

Consecințele funcționale ale bifidității pielo-ureterale sînt :

- refluxul urinii între cele două căi excretorii și dilatația unuia sau ambilor pieloni (cînd reunirea ureterelor se face în regiunea lombară joasă sau pelvină) ;
- asocierea — rară — a unei anomalii obstructive a joncțiunii pielo-ureterale la nivelul pielonului inferior ;
- reflux vezico-ureteral, cînd ureterele se reunesc în vecinătatea sau în cuprinsul peretelui vezical.

Bifiditatea pielo-ureterală poate fi uni- sau bilaterală și se poate asocia — rareori — cu duplicitate controlaterală.

*Clinic*, există deseori un caracter familial. Este o anomalie bine tolerată și, deci, ignorată. Nu există semne revelatorii, manifestările fiind nespecifice (ITU recidivante, hematurie, dureri abdominale, „tumoră" lombară).

*Paraclinic. Urografia*, evidențiază :

— în timpul parenchimatos prezența unei incizuri pe marginea externă a rinichiului, corespunzînd despărțirii celor două teritorii ;

— dispoziția descrisă anterior a grupurilor caliceale ;

— bifiditatea ureterală, avînd punctul de corespondență în regiunea lombară superioară (bifiditatea pielică), lombară, pelvină sau juxtavezicală.

Se pot pune în evidență consecințele funcționale ale anomaliei, anterior descrise.

- *Endoscopia uretro-cistică* arată prezența unui singur orificiu ureteral.

*Tratamentul* este diferențiat în legătură cu particularitățile funcționale realizate :

- dacă morfologia căilor excretorii este normală și nu există reflux vezico-ureteral, tratamentul este conservator ;
- în caz de reflux vezico-ureteral : tratamentul medicamentos al ITU asociate, supraveghere radiologică și intervenție chirurgicală cînd apar semne de dilatare a porțiunii superioare a pielonului ;
- în caz de reflux uretero-ureteral cu distensia unuia sau ambilor pieloni, trebuie precizată funcționalitatea parenchimatoasă (prin scintigrafie) :

  — unul din pieloni corespunde unei zone de parenchim distrus : exereză chirurgicală ;

  — ambii pieloni corespund la zone de parenchim funcțional : anastomoză uretero-pielică ;

- în caz de hidronefroză : exereză sau rezecția joncțiunii pielo-ureterale anormale, cu restabilirea continuității căii excretorii.

### 1.6.3.2. DUPLICITATEA PIELO-URETERALĂ

Principalele consecințe funcționale sînt :

- refluxul vezico-ureteral în caz de traiect scurt intramural al ureterului pielonului inferior ;
- ectopia meatului pielonului superior (ureter ectopic ± ureterocel) cauză de obstrucție, reflux, infecție a urinii.

Duplicitatea poate fi uni- sau bilaterală ; se poate asocia cu bifiditate controlaterală (mai rar).

*Clinic,* în unele cazuri, anomalia poate fi total asimptomatică. Majoritatea cazurilor sînt însă manifeste, prezentînd :

- simptome și semne nespecifice (ITU, hematurie, dureri abdominale, tumoră lombară sau lomboabdominală, manifestări de insuficiență renală cronică) ;
- semne mai specifice legate de deschiderea ectopică a ureterului pielonului superior : incontinență de urină, ureterocel prolabat etc.

*Paraclinic,* urografia endovenoasă evidențiază :

- hidronefroza pielonului superior, pielon superior „mut“ sau opacifiat retrograd prin reflux, hidro-ureter ;
- semne indirecte : două grupe caliceale, calicele superior fiind mai distanțat de polul superior al rinichiului decît calicele inferior de polul inferior cu peste 2 mm ; cavitățile excretorii și ureterul sînt mai depărtate de rahis prin interpunerea ureterului pielonului superior destins ; ansamblul cavităților excretorii este deplasat în afară și inferior, calicele superior fiind orizontalizat ; ureterul pielonului inferior are un traiect sinuos în regiunea lombară și, normal doar în regiunea lombară inferioară și pelvină.

Cistoscopia și endoscopia uretrală evidențiază prezența a două orificii ureterale : unul în cornul trigonal, corespunzînd pielonului inferior și altul mai jos situat, în direcția colului vezical — sau ectopic — pentru pielonul superior.

*Diagnosticele diferențiale* cele mai dificile sînt realizate de următoarele situații :

- pielonul superior „mut“ urografic, în care se poate crede că este vorba de un pielon unic ;
- pielonul superior destins și nefuncțional se poate comporta urografic ca o tumoră a polului superior care împinge cavitățile excretorii ;
- bifiditatea pielo-ureterală cu reunire joasă (juxtavezicală sau în peretele vezicii urinare) a celor două uretere.

*Tratamentul* trebuie adaptat situației funcționale :

- anomalia bine tolerată beneficiază de tratament conservator ;
- complicațiile severe (hidronefroza cu parenchim nefuncțional) sînt indicații de exereză (nefrectomie polară superioară și rezecția ureterului corespunzător), precedată uneori de derivație cutanată ;
- pentru situațiile de pielon inferior refluant, exereză sau reimplantare anti-reflux în peretele vezical, după cum este valoarea funcțională a parenchimului corespunzător.

## 1.6.4. ALTE ANOMALII CONGENITALE ALE TRACTULUI URINAR SUPERIOR

### 1.6.4.1. MEGACALICOZA

Reprezintă dilatația neobstructivă a căilor execretorii superioare (interesînd doar calicele). Este relativ frecventă și, cel mai des, unilaterală.

*Clinic.* Megacalicoza este, în general, o descoperire radiologică cu ocazia investigației efectuate pentru simptome și semne nespecifice din partea tractului urinar : ITU recidivante, hematurie, litiază.

*Paraclinic,* elementele caracteristice pentru diagnosticul pozitiv sînt furnizate de urografia endovenoasă :

— la momentul nefrografic se observă o umbră renală mai mare decît în mod normal ;

— apariția substanței de contrast la timpul excretor este precoce, dar opacifierea în ansamblu a cavităților excretorii este mai tardivă, dat fiind volumul lor crescut ;

— calicele sînt de talie mare, dar nu de aspect rotunjit ca în hidronefroză, ci cu margini angulare ; uneori pot fi în număr mai mare decît normal, deseori sînt juxtapuse ;

— tijele caliceale sînt sau nu mărite de volum, dar *bazinetul este totdeauna de volum normal și evacuarea substanței de contrast în ureter se face în mod normal ;*

— parenchimul renal are contururi nete și regulate, dar grosimea sa este frecvent mai redusă decît în mod normal ;

— o litiază caliceală poate complica anomalia.

Explorarea funcționalității renale dă valori normale în formele necomplicate.

*Tratamentul* nu este indicat, în absența complicațiilor litiazice și/sau infecțioase. Este indicat un aport abundent de lichide, care ar preveni complicațiile infecțioase și litiazice.

### 1.6.4.2. DIVERTICULII CONGENITALI AI URETERULUI

Se descriu două varietăți morfologice ale diverticulilor congenitali ureterali :

- unii un aspect alungit, canalicular, semănînd cu o ramură oarbă a unui ureter bifid (mai frecvenți, diverticulii „canaliculari“) ;
- alți diverticuli, mai rar, au un aspect de pungă rotunjită sau ovală comunicînd cu ureterul printr-un orificiu mai mult sau mai puțin lung (diverticulii „adevărați“).

Indiferent de aspectul lor, diverticulii congenitali ai ureterului au o structură identică : tunică seroasă, tunică musculară și tunică mucoasă de tip excreto-urinar. Sînt totdeauna unici pe un același ureter.

*Clinic,* manifestările diverticulilor ureterali sînt legate de suprainfecția acestora : dureri abdominale difuze sau lombare, ITU, hematurie. Examenul obiectiv este negativ, în cazuri excepționale putîndu-se palpa o tumoră în flanc care reprezintă un diverticul monstruos dilatat.

*Paraclinic,* la examenul urografic (fig. 1.58) se pot constata următoarele aspecte :

- dedublarea ureterului pe o distanță mai mult sau mai puțin importantă, de obicei la nivelul segmentului lombar sau pelvin, mai frecvent în dreapta (diagnosticul diferențial se face cu dedublarea căii excretorii, dar (spre deosebire de aceasta) în cazul diverticulului ureteral, arborele pielo-caliceal este unic și complet) ;
- aspect lărgit, cu impresie de dublu contur a ureterului inferior ;
- uneori ureterohidronefroză unilaterală cu refularea ureterului de către o masă pseudotumorală (diverticul imens dilatat).

Endoscopia vezicală, completată cu cateterizarea orificiului ureteral și pielografia ascendentă, aduce, de asemenea, elemente importante pentru diagnostic :

- prezența unui orificiu ureteral unic de partea afectată ;
- sediul diverticulului (după cateterizarea orificiului ureteral sonda pătrunde în diverticul unde se încolăcește ; prin injectarea substanței radioopace se depistează sediul — cel mai adesea — $L_3$, $L_4$, dar uneori pelvin) ;
- nivelul confluenței diverticulului cu ureterul se poate aprecia, cel mai des, doar prin înregistrarea cinematografică și este obișnuit juxtavezical ;
- mărimea este variabilă, putînd fi uneori importantă (pseudotumorală).

De notat că, în unele cazuri, diverticulii ureterali sînt o descoperire intraoperatorie !

Datele paraclinice expuse permit obișnuit diferențierea de alte anomalii ce arată urografic similar : diverticulii vezicali juxta-ureterali sau prezența unei anse ureterale supranumerare oarbe (aceasta din urmă mergînd în teaca ureterului și deschizîndu-se în vezica urinară prin orificiu separat).

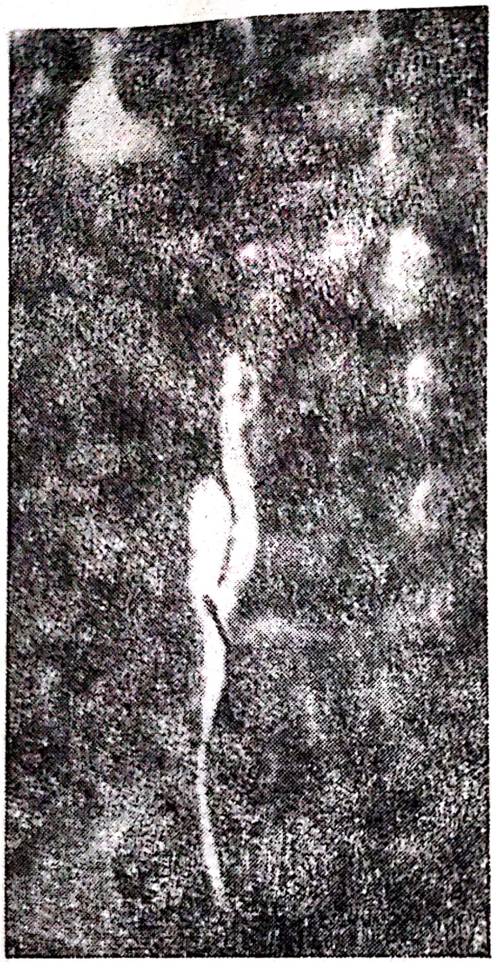


*Fig. 1.58.* Diverticul al ureterului drept evidențiat prin pielografie retrogradă.

*Tratamentul* este chirurgical și constă în exereza diverticulului cu păstrarea conținutului ureterului.

## 1.6.5. **ANOMALIILE OBSTRUCTIVE ALE TRACTULUI URINAR INFERIOR** (INTERESÎND VEZICA URINARĂ, COLUL VEZICAL ȘI URETRA)

### 1.6.5.1. **DUPLICAȚIILE VEZICALE**

Sînt malformații rare ale vezicii urinare ; interesează în mod egal ambele sexe.

Se cunosc numeroase varietăți anatomice de duplicații vezicale, cu interesare obstructivă foarte diferită a căilor excretorii.

Astfel, se descriu :

**A. Duplicații vezicale complete :**

1. *Duplicația vezicală completă asociată cu duplicitate uretrală* (ambele vezici urinare sînt drenate de o uretră proprie !, vezi „Duplicitățile uretrale“).

2. *Duplicații vezicale complete fără duplicitate uretrală asociată*: prin diafragm sagital complet ; prin diafragm frontal complet.

Fiecare din vezicile urinare izolate drenează un ureter, însă una singură are comunicație și cu uretra.

În consecință, unitatea renoureterală corespunzînd vezicii „oarbe" este distrusă.

B. **Duplicații vezicale incomplete:** prin diafragm sagital incomplet ; prin diafragm frontal incomplet.

Cele două cavități vezicale comunică în porțiunea inferioară, unde este stabilită legătura de drenaj cu uretra.

După nivelul de implantare a diafragmului — mai mult sau mai puțin apropiat de colul vezical — diafragmul poate jena sau nu golirea vezicii urinare.

Căile excretorii superioare sînt normale sau prezintă reflux vezico-ureteral de grade variabile.

- prin ștrangulare circulară (denumită clasic „vezica în clepsidră"), care nu prezintă în general efecte asupra golirii vezicale sau asupra căilor excretorii înalte.

C. **Septarea vezicală — completă sau incompletă — prin diafragme multiple.** Se asociază, în general, cu duplicațiile apratului excretor superior, efectul obstructiv realizat fiind considerabil.

*Clinic,* manifestările duplicațiilor vezicale sînt — în general — necaracteristice : ITU recidivante, hematurie, disurie, retenție de urină, semne de insuficiență renală cronică. Nu se asociază, de obicei, cu anomalii ale organelor genitale.

*Paraclinic,* pentru diagnosticare completă necesită explorare radiologică și endoscopică completă a tractului urinar. De notat însă că în multe cazuri aceasta se obține numai după explorarea chirurgicală a vezicii urinare.

*Tratamentul* este chirurgical și constă în reconstituirea unei cavități vezicale unice, drenate de uretră ; în caz de efect distructiv al anomaliei pe căile urinare superioare sînt necesare intervenții complexe. Rezultatele depind de funcționalitatea renală restantă.

### 1.6.5.2. DIAFRAGMELE (PERDELELE, REPLIURILE) TRIGONALE

Sînt anomalii obstructive rare ale tractului urinar inferior constînd din prezența unor „perdele" mucoase vezicale implantate pe trigon și — excepțional — pe versantul anterior al colului vezical. Ele sînt mobile și pot obstrua colul vezical, jenînd golirea vezicii urinare în cursul actului micțional. Efectul pe căile urinare superioare este, în general, modest.

*Clinic,* diafragmele trigonale sînt asimptomatice, cînd sînt scurte sau implantate la distanță de colul vezical. Altfel se pot manifesta prin accidente disurice și, excepțional, prin prolaps la nivelul orificiului uretral la fetițe.

*Paraclinic,* urografia endovenoasă poate să nu fie semnificativă (imagine lineară clară implantată pe trigon poate să fie greu sesizabilă). Endoscopia vezicală pune de obicei diagnosticul.

*Tratamentul* constă în excizia chirurgicală a diafragmei.

### 1.6.5.3. MALADIA DE COL VEZICAL

Este o anomalie congenitală rară a tractului urinar la copil. Acceptarea ei este clară pentru băieți ; existența la fetițe este controversată. Obstrucția de la nivelul colului vezical — evidențiată cistografic ca anomalie funcțională — este legată morfologic de leziuni prost definite ale musculaturii cervicale : hipertrofie a fasciculelor musculare, scleroză etc.

*Clinic,* tabloul este caracteristic obstrucțiilor urinare joase : disurie (în special se notează efortul copilului de a declanșa micțiunea), jet urinar slab, prezența globului vezical. Complicațiile infecțioase (ITU) sînt frecvente și agravează disuria.

*Paraclinic,* diagnosticul pozitiv se face pe baza cistografiei micționale : colul vezical este strîmt și se deschide prost în cursul micțiunii ; buza posterioară a colului bombează anterior. Vezica urinară nu are aspect diverticular. Se notează prezența unui reziduu postmicțional, mai mult sau mai puțin important. Poate fi depistat refluxul vezico-ureteral uni- sau bilateral, cu hidroureter secundar. Endoscopic, obstacolul nu este vizibil, iar vezica este trabeculată în absența diverticulozei vezicale.

*Diagnosticul diferențial* se face cu alte cauze de obstrucție a tractului urinar inferior (valvele de uretră posterioare, stenoza uretrală congenitală sau cîștigată, diverticulul vezical obstructiv), ca și cu afecțiunile neurologice care sînt cauză de vezică neurogenă (vezi capitolul 1.6.6.10, p. 195—201).

*Tratamentul* este chirurgical și constă în plastia colului vezical (fiind obligatorie biopsia musculaturii colului vezical pentru diagnosticul histologic). Rezultatele funcționale sînt bune în ceea ce privește continența ca și îndepărtarea obstacolului, sechelele fiind reprezentate de riscul de sterilitate în cca 20% din cazuri (ejacularea producîndu-se înspre vezica urinară și nu spre uretră).

### 1.6.5.4. VALVELE DE URETRĂ POSTERIOARĂ

Constituie o anomalie obstructivă congenitală a tractului urinar inferior prin existența unor plici mucoase pornind din porțiunea inferioară a *veru montanum,* cu evoluție laterală și posterioară, fiind atașate peretelui uretral. Plicile variază ca formă (valve semilunare sau diafragm) și în ceea ce privește gradul obstrucției realizate. În general, obstrucția este severă, cu alungirea și dilatarea uretrei posterioare ; leziuni secundare sînt : hipertrofia detrusorului și trabecularea grosolană a vezicii urinare și ureterohidronefroza. Atrofia parenchimatoasă renală hidronefrotică este și ea, de obicei, severă și asociată cu diverse grade de hipoplazie renală. Anomalia este rară și nu are caracter familial.

*Clinic,* diagnosticul se pune cu atît mai precoce cu cît obstacolul este mai sever, în general înaintea vîrstei de 5 ani ; majoritatea cazurilor sînt depistate în primul an de viață.

- La nou-născut, și sugar, manifestările caracteristice sînt reprezentate de insuficiența jetului urinar, scurgerea permanentă de urină prin meat, prezența permanentă sau intermitentă a globului vezical, cu o senzație de fermitate caracteristică a peretelui vezical (hipertrofia marcată a detrusorului), rinichi palpabil, „tumoral" (hidronefrotic), hematurie, ITU. Alte semne sînt : stagnarea curbei ponderale, febra, episoadele de deshidratare acută asociate cu vărsături și diaree. Rareori se notează prezența ascitei urinoase (prin perforarea căilor urinare sau transsudație).
- La copilul mai mare, semnele clinice sînt : incontinența urinară „prin prea plin", jetul urinar slab, disurie. Retenția acută de urină e rară și e favorizată de suprainfecția urinii. Datorită consecințelor obstrucției urinare asupra tractului urinar superior, semnele de insuficiență renală cronică și/sau hipertensiunea arterială pot fi pe primul plan.

*Paraclinic*, examenele utile pentru diagnosticul pozitiv sînt :

- *Ecografia abdominală*, care evidențiază uretero-hidronefroza și vezica urinară mărită de volum.
- *Urografia* (fig. 1.59, 1.60). Necesită pentru opacifierea căilor urinare doze mari de substanță de contrast și/sau practicarea urotomogra-

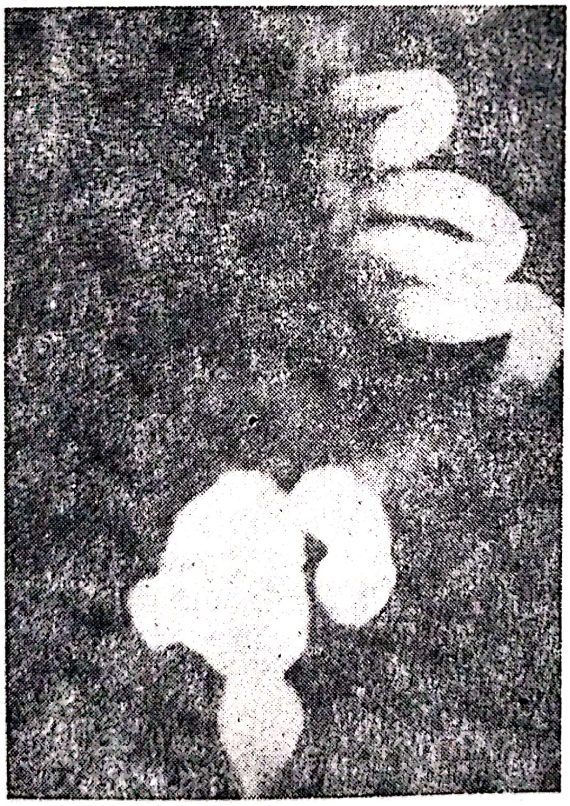


*Fig. 1.59.* Valve de uretră posterioară. Reflux unilateral masiv demonstrat pe cistografia micțională.

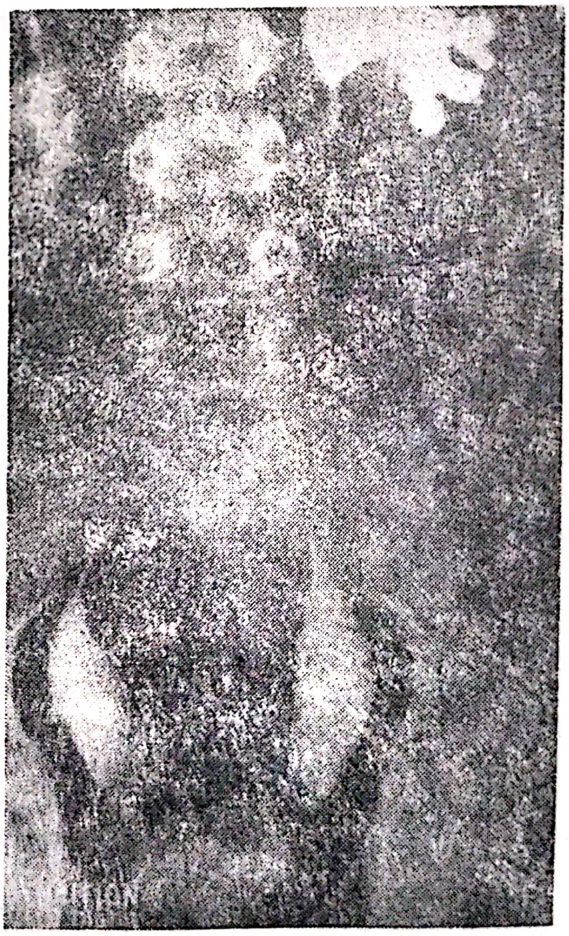


Fig. 1.60. Valve de uretră posterioară. Uretero-hidronefroză secundară bilaterală prin reflux vezicoureteral ; îngroșarea peretelui vezical.

fiei. Sînt necesare, de asemenea, clișee precoce și tardive (6—12—24 ore). Se evidențiază, de obicei, ureterohidronefroză masivă și bilaterală (dar poate fi și asimetrică !). Vezica urinară este de obicei destinsă, cu contur neregulat și frecvent diverticulară. Opacifierea căilor urinare este, deseori, mediocră și nu permite verificarea stării uretrei sau recunoașterea refluxului vezico-ureteral.

- *Cistografia.* Se remarcă expansibilitatea vezicală redusă și neregularitatea contururilor acesteia. Se poate evidenția refluxul vezico-ureteral, frecvent masiv uni- sau bilateral. La finele cistografiei, prin simplă compresiune manuală asupra vezicii urinare, se obține opacifierea uretrei. Uretra prostatică este considerabil destinsă, cu aspect de „cameră subcervicală“, distensia încetînd la punctul de unire între porțiunea prostatică și membranoasă a uretrei, în timp ce porțiunea anterioară a uretrei are calibru normal. Pe uretrografie se pot distinge, uneori, și valvele uretrale sub forma unor clarități lineare sau în cupulă, situate sub *veru montanum,* marcînd limita inferioară a dilatației uretrei posterioare. La uretrografia micțională se poate observa, în unele cazuri, injectarea retrogradă a veziculelor seminale.
- *Endoscopia cisto-uretrală* permite obținerea imaginii directe a repliurilor mucoase obstructive, explorarea cavității vezicale (trabeculată, diverticulară) și a orificiilor ureterale (beante sau nu).
- Explorarea trebuie completată obligatoriu cu *aprecierea funcționalității renale* (*clearance*-ul de creatinină endogenă, proba de concentrație prin deprivare hidrică, testul la pitressină, nefrograma izotopică).

*Tratamentul* este în funcție de severitatea obstrucției, de prezența complicațiilor, ca și de funcționalitatea renală. Astfel :

- la nou-născut și sugar, la care anomalia se depistează de obicei cu ocazia unei complicații hidroelectrolitice, se indică : rehidratare corectă și corecția tulburărilor electrolitice ; drenaj urinar (sondă *à demeurre*) ; dializă peritoneală în caz de uremie ; cauterizarea transuretrală a valvelor, după corectarea perturbărilor inițiale ;
- la copilul mai mare, în prezența unor complicații mai frecvente ca : ITU care nu răspund la terapie, interesare severă a funcționalității renale, hidronefroză secundară importantă sînt indicate : diversiunea urinară înaltă (nefrostomie), tratament antiinfecțios, reechilibrare biogică ; îndepărtarea chirurgicală a valvelor.

În ambele situații sînt necesare : chimioprofilaxia infecțiilor urinare de lungă durată și evaluarea secvențială a stării morfologice și funcționalității rinichiului și căilor excretorii. Se practică urografie și cistografie repetată, aprecierea funcționalității renale la intervale repetate. Reluarea funcționalității renale postoperator depinde mult de starea joncțiunii vezico-ureterale, refluxul vezico-ureteral persistent, masiv, fiind un indice de prognostic nefavorabil. În caz de evoluție favorabilă, funcția glomerulară revine la normal în 6—8 luni de la intervenție, iar cea tubulară în 8—18 luni de la îndepărtarea obstacolului.

Sechelele postoperatorii sînt reprezentate de : incontinența urinară definitivă ; distensia căilor urinare superioare (în condiții de prezență a refluxului vezico-ureteral) ; insuficiența renală cronică (dacă postoperator se atinge stadiul terminal, sînt indicate totuși hemodializa cronică și transplantul renal, dacă dinamica vezico-ureterală a fost restabilită în urma intervenției !).

### 1.6.5.5. DILATAȚIA CONGENITALĂ A URETREI ANTERIOARE

În acest cadru se descriu trei tipuri de anomalii, care au efecte obstructive diferite asupra fluxului urinar și cărora le corespund tablouri clinice diferite.

a) **Diverticul urinar sacciform**

Constă într-o dilatație de formă alungită a peretelui inferior a uretrei peniene, care creează o cavitate diverticulară sacciformă a acestei porțiuni a uretrei. Versantul distal al diverticulului exercită un efect de valvă în cursul micțiunii, acționînd obstructiv în calea fluxului urinar. În consecință, superior de obstacol, uretra este mai mult sau mai puțin dilatată, se instalează o vezică „de luptă“, se poate produce reflux vezico-ureteral și uretero-hidronefroză.

Diverticulul uretral sacciform se asociază frecvent cu alte malformații abdominale sau urogenitale, care pot accentua efectul obstructiv în calea fluxului urinar : aplazia musculaturii abdominale, stenoza meatală, valvele de uretră posterioară, displazia renală, hipospadiasul.

*Clinic,* principalele semne sînt legate de obstacolul față de fluxul micțional : anomalii ale jetului urinar (slab, subțire) ; disurie ; episoade de retenție acută de urină ; falsă incontinență de urină. Mai pot fi prezente hematuria și semnele de ITU.

Argumentul esențial pentru diagnostic îl reprezintă examenul local, care — în cazurile tipice — descoperă pe fața ventrală a penisului o tumefacție alungită, al cărei volum crește în cursul micțiunii. Exercitarea unei presiuni asupra sa aduce prin meat urină clară sau puriformă.

*Paraclinic,* argumente hotărîtoare pentru confirmarea diagnosticului sînt aduse de *uretro-cistografia micțională* (sînt necesare clișee în incidență laterală pentru evidențierea uretrei peniene !). Diverticulul se manifestă ca o pată de substanță opacă, cu limite nete, de formă alungită, „în sîmbure de curmală“, lipită de marginea inferioară a uretrei peniene, la distanță variabilă de meatul uretral. Proximal de ea, uretra este filiformă, iar distal este mai mult sau mai puțin dilatată. Efectul obstructiv al diverticulului este apreciat atît cistografic (vezică de luptă, reflux vezico-ureteral), cît și la *urografia endovenoasă* (uretero-hidronefroză). Uretrografia retrogradă poate fi utilă pentru evidențierea diverticulului, cînd uretra nu este vizibilă corect la cistografia micțională, în condiții de insuficiență renală cronică (insuficienta concentrare a substanței de contrast). Explorarea funcționalității renale poate evidenția date compatibile cu diagnosticul de insuficiență renală cronică în cazurile care au evoluat îndelungat, care se asociază cu alte malformații obstructive ale tractului urinar sau cu leziuni displazice renale.

*Prognosticul* — în absența malformațiilor asociate — este bun (după intervenție, vindecare fără sechele renale în circa 60% din cazuri).

### b) **Megauretra scafoidă** *(diverticulul scafoid)*

Constă în insuficienta dezvoltare a spongioasei uretrei peniene, ceea ce duce la dilatarea feței ventrale a uretrei în cursul micțiunii, luînd — împreună cu penisul — un aspect curb, cu concavitatea superioară (aspect scafoid, navicular). În principiu, anomalia nu este obstructivă. Sînt posibile însă asocieri cu alte malformații — displazie renală, imperforație anală etc. — care agravează prognosticul.

*Clinic,* diagnosticul este pus încă în perioada neonatală în fața aspectului tipic al penisului : alungit (10 cm și peste !), avînd pe fața sa ventrală pliuri cutanate de aspect scrotal. În cursul micțiunii, penisul se tumefiază, fața sa ventrală devine netedă, luînd un aspect navicular. Corpii cavernoși sînt palpabili, normali, pe fața lor ventrală uretra dilatată formează o pungă pulsatilă, cu perete fin, neacoperit de spongioasă.

*Paraclinic,* uretro-cistografia micțională confirmă diagnosticul : uretra peniană, opacifiată în cursul micțiunii, descrie o curbă cu concavitatea superioară. Fața sa ventrală este mai mult sau mai puțin dilatată, unghiurile de racordare ale acestei pungi cu uretra sînt foarte deschise.

### c) **Megauretra fusiformă** *(diverticulul fusiform)*

Anomalia constă într-o dilatare fusiformă a uretrei peniene, accentuată mult în cursul micțiunii și care se datorește absenței structurilor cavernoase și spongioase ale penisului (acestea exercită — normal — un efect de sprijin pentru uretra peniană). În principiu, nici această malformație nu este obstructivă, dar prognosticul poate fi sever în context malformativ (asocierea frecventă cu imperforația anală, sindrom megaureter-megavezică, displazie renală) ; în aceste cazuri durata medie de viață nu depășește 12 luni.

*Clinic,* diagnosticul este pus încă de la naștere pe baza aspectului tipic al penisului : alungit, flasc, acoperit de tegumente în exces. În cursul micțiunii, penisul se tumefiază fusiform. Glandul este mic, iar meatul uretral e normal. La palpare, penisul are consistența unui sac cu perete subțire, neperceptîndu-se structuri cavernoase sau spongioase.

*Paraclinic,* examenele radiologice (uretrocistografia micțională, uretrografia micțională) nu pot evidenția totdeauna anomalia.

*Tratamentul dilatațiilor de uretră anterioară* constă în : tratamentul complicațiilor (ITU, insuficiența renală cronică ; în cazurile care nu răspund la terapia medicamentoasă poate fi necesară derivația urinară temporară !) ; intervenția chirurgicală corectoare (rezecția dilatației sacciforme, modelarea uretrei în megaureterul scafoid).

## 1.6.5.6. STENOZA MEATALĂ

Anomalie obstructivă a tractului urinar inferior, considerată ca frecventă (greu de interpretat prezența ei la fetiță*, frecvența reală la băiat nu este corect cunoscută, după unii autori pare să fie cea mai frecventă anomalie obstructivă la sexul masculin la copilul circumcis), reprezintă rareori o cauză de obstrucție serioasă a tractului urinar inferior.

---

* După Bettex, diagnosticul de stenoză meatală la fetiță poate fi pus cînd meatul are un diametru inferior la 4—6 mm, la orice vîrstă.

Cele mai multe cazuri nu sînt congenitale (forma congenitală este asociată în mod obișnuit cu hipospadiasul glandular sau coronar), ci cîștigate (secundare meatitei și ulcerelor meatale).

Clinic, cazurile manifeste prezintă flux urinar micțional subțire și disurie.

*Paraclinic,* diagnosticul este confirmat prin cateterism (calibrare); examenul radiologic al tractului urinar este util pentru evidențierea consecințelor obstructive.

*Tratamentul* constă în meatotomie și dă rezultate satisfăcătoare.

### 1.6.5.7. AGENEZIA PERETELUI ABDOMINAL (PRUNE BELLY SYNDROME) *

Anomalia constă în asocierea tipică : agenezie sau deficiențe ale peretelui abdominal (vezi tabelul 1.41) ; criptorhidie bilaterală înaltă ; anomalii — în general severe — ale tractului urinar (vezi tabelul 1.42).

*Tabelul 1.41*

**Defectele congenitale ale peretelui abdominal**

1. *Defecte interesînd regiunea ombilicală*
   - hernia ombilicală
   - hernia cordonală
   - omfalocelul
2. *Defecte interesînd peretele abdominal paraombilical*
   - gastroschisis
3. *Defecte interesînd peretele subombilical*
   - epispadiasul simplu
   - anomalia cloacală (inclusiv extrofia vezicii urinare)
4. *Defecte interesînd întreg peretele abdominal*
   - *prune belly syndrome*

*Tabelul 1.42*

**Anomaliile tractului urinar în „prune belly syndrome"**

- Atrezia sau stenoza marcată a porțiunii membranoase a uretrei
- Valvele de uretră posterioară
- Sindrom megavezică — megaureter (histologic : absența parcelară a fibrelor musculare și înlocuirea cu țesut fibros!)
- Reflux vezico-ureteral (în peste 50% din cazuri!)
- Displazia renală (frecvent asociată)

*N.B.* În 10—20% din cazuri dilatația căilor urinare nu se poate explica prin anomalii obstructive ale tractului urinar.

*Epidemiologic,* este o anomalie rară, care interesează sexul masculin aproape în exclusivitate (cazurile la fetițe sînt excepționale), frecvența ei fiind apreciată la : 1/40 000—1/50 000 nou-născuți vii. Uropatia obstructivă este severă (20% din purtători sînt morți la naștere ; în primii 2 ani se înregistrează 50% de risc).

*Etiopatogenic,* avînd în vedere și faptul că în general anomalia nu are caracter familial, se socotește în prezent că displazia peretelui anterior abdominal și a tractului urinar ține de o tulburare a embriogenezei între 6 și 10 săptămîni de viață intrauterină. Microscopia electronică a leziunii peretelui abdominal aduce argumente în același sens : hipoplazie, oprire în dezvoltare a musculaturii abdominale.

*Clinic,* manifestările caracteristice sînt :

— *laxitatea peretelui abdominal.* În formele caracteristice (există forme unilaterale sau parcelare ale agenezíei musculaturii abdominale!), la naștere peretele abdominal este flasc, pielea este cutată, dînd în ansamblu un aspect de „prună uscată". Pe măsura dezvoltării țesutului subcutanat, pielea devine mai puțin cutată și abdomenul devine mărit de volum, dar și etalat pe flancuri. Hipotonia musculară este variabilă ca grad și localizare, dar — obișnuit — este mai accentuată în etajul inferior. Peretele muscular nu este pus în tensiune la plîns ; sub perete se desenează ușor conturul anselor intestinale. Organele intraabdominale (ficatul, splina, rinichiul), ca și arterele (aorta și ramurile sale) se palpează cu multă ușurință. Ombilicul este deplasat cranial ; datorită hipotoniei musculare abdominale se observă ridicarea porțiunii inferioare a peretelui toracic și etalarea acesteia. La copilul mai mare este caracteristică incapacitatea de a se ridica din poziția culcat în șezînd ; pentru aceasta copilul se ajută cu brațele ;

---

* *Prune belly syndrome*: sindromul abdomenului de prună uscată zbîrcită.

— *efortul de tuse* este slab, *complicațiile respiratorii* (infecții, staza secrețiilor bronșice, distelectaziile pulmonare) sînt frecvente datorită hipotoniei diafragmului. Pentru o ventilație adecvată, îndeosebi la efort, copilul pune în joc musculatura accesorie respiratorie ;

— *constipația ;*

— *scrotul este hipoplazic, testiculele sînt nedescinse* (în general acestea se află în poziție intraabdominală deasupra ureterelor) ;

— *anomaliile urinare* se evidențiază prin semne de obstrucție ale tractului urinar inferior (modificări ale jetului urinar, disurie, accidente retenționale), prin dureri abdominale, distensia vezicii urinare, rinichi „tumoral" hidronefrotic, infecții recidivante sau cronice ale tractului urinar, semne de insuficiență renală cronică.

În afara anomaliilor descrise, se asociază frecvent și alte malformații : maladii congenitale de cord ; ale tractului gastrointestinal (malrotație, malformații anorectale) ; fistulă de uracă, deschisă ombilical ; malpoziții ale membrelor inferioare *(talus valgum, pes equino-varus)*, legate — se pare — de oligoamniosul prezent cînd coexistă stenoza uretrală.

*Paraclinic,* datele esențiale sînt furnizate de :

● *Urografia endovenoasă :*

— hidronefroză (severă, cu atrofie parenchimatoasă, fără tulburări de evacuare a urinii din căile urinare superioare, în general) ;

— hidro- sau megauretere (dilatate monstruos, tortuoase, cu contracții rare și puțin eficace) ;

— vezica urinară mărită de volum.

● *Cistografia retrogradă :*

— vezica urinară cu capacitate mult crescută, cu contururi regulate, nediverticulară (cistomanometria dă rezultate normale). Frecvent se demonstrează prezența unui diverticul al uracăi la vîrful vezicii urinare ;

— reflux vezicoureteral în peste 50% din cazuri, în general sever ;

— dilatația uretrei posterioare (frecventă, dar rareori explicată prin prezența unui obstacol valvular sau diverticular) ;

— reziduu micțional variabil în vezica urinară.

● *Uretrografia retrogradă* (indicată în cazurile severe, care au și permeabilitate de uracă), care poate evidenția în unele cazuri obstrucția uretrei anterioare (atrezia uretrei distale, diverticul fusiform).

*Tratamentul* este dificil și trebuie individualizat, *prognosticul* fiind în mare măsură în funcție de displazia renală asociată.

- În caz de obstrucție uretrală organică este indicată diversiunea urinară (vezicostomie), urmată de îndepărtarea chirurgicală a obstacolului.
- În absența obstrucției tractului urinar inferior sînt indicate :

— tratamentul ITU recidivante ;

— monitorizare radiologică și a funcționalității renale (la intervale de 6 luni) ;

— reconstrucție urologică stadială (chirurgie plastică uretrală și reimplantare uretrală, cistoplastie reducțională, pieloplastie) ;

— diversiunea urinară poate fi necesară cînd ITU nu pot fi controlate medical, cînd se observă dilatarea progresivă a căilor urinare sau cînd funcția renală declină. Reconstrucția urologică poate fi posibilă chiar după un interval mai lung de diversiune urinară, dacă se demonstrează că funcția renală este stabilă.

- Tratamentul criptorhidiei este foarte dificil și rezultatele funcționale sînt — în general — negative.

## 1.6.6. ALTE ANOMALII VEZICALE ȘI URINARE

### 1.6.6.1. EXTROFIA VEZICII URINARE

Este o anomalie congenitală rară (frecvența : 1/10 000—1/20 000 nou-născuți vii), care constă într-un viciu de dezvoltare a peretelui ventral abdominal în regiunea subombilicală (agenezie în porțiunea hipogastrică) și o tulburare în morfogeneza vezicii urinare (păstrarea unei fisuri anterioare vezicale și lipsa acoperirii prin peretele abdominal nedezvoltat). Interesează mai frecvent sexul masculin (raport B/F aproximativ 2/1). Sînt descrise foarte rare cazuri familiale ; conform datelor actuale se consideră că anomalia nu are un mecanism genetic de producere, ci se datorește unei embriopatii care duce la tulburarea dezvoltării peretelui abdominal și vezicii urinare. În afara formei tipice, care va fi descrisă mai jos, există unele varietăți foarte rare, ca :

— extrofia uneia dintre vezicile urinare în cadrul unei duplicități vezicale ;

— extrofia parțială (fistulizarea la piele a unei vezici urinare bine constituite și cu situație anatomică normală) ;

— extrofia vezicală asociată cu omfalocel și fistulă intestinală (cec sau colon stîng, fistula este deschisă în centrul plăcii vezicale), denumită și fisura vezico-intestinală.

*Clinic,* diagnosticul se pune în perioada neonatală prin prezența „plăcii vezicale“, formațiune ovalară de dimensiune variabilă, situată în regiunea hipogastrică și acoperită cu o mucoasă hiperemică care se continuă la periferie cu epidermul. Placa vezicală este plană în repaus, se cutează la plîns. În vîrful unor caruncule situate în unghiurile trigonului se găsesc orificiile ureterale, prin care se scurge urina. Extrofia vezicală se asociază cu epispadias complet la ambele sexe. Ea însoțește și alte anomalii ale peretelui abdominal, manifestate prin ombilic jos situat, în contact cu placa abdominală iar mușchii drepți abdominali se depărtează între ei în regiunea subombilicală pentru a circumscrie placa vezicală.

La băieți ectopia inghinală a testiculelor este frecventă, cu scrot bifid ; la fetițe clitorisul este bifid, orificiul vulvar este strîmt, dar vaginul este permeabil și organele genitale interne sînt normal conformate. Perineul este conformat normal într-un număr de cazuri, dar pot exista anomalii anorectale asociate și prolaps de mucoasă rectală foarte frecvent, din primele săptămîni de viață, demonstrînd un defect de tonicitate al sfincterului extern.

În evoluție, în cîteva săptămîni, mucoasa vezicală expusă se hipertrofiază, ia un aspect polipoid și sîngerează ușor. Histologic se evidențiază zone de metaplazie glandulară în cîteva luni, considerate punctul de plecare al adenocarcinomului vezical la vîrsta adultă ; riscul de degenerescență neoplazică al vezicii extrofice este de 200 de ori mai mare decît al vezicii urinare normale ! În absența unui tratament chirurgical precoce se produce hipertrofia și scleroza plăcii vezicale, realizîndu-se un obstacol în evacuarea ureterelor cu uretero-hidronefroză obstructivă.

*Paraclinic*, date utile complementare aduc :

— radiografia de bazin, care demonstrează depărtarea celor două oase pubiene (fără consecință ortopedică însă !) ;

— urografia (în cazurile fără obstrucție manifestă cavitățile excretorii intrarenale și ureterele sînt normale, exceptînd cazul că în porțiunea terminală ureterele descriu o crosă înainte de pătrunderea în „placa vezicală“).

*Tratamentul* este chirurgical și poate apela la : tehnicile de plastie vezicală (intervenție foarte dificilă, în mulți timpi, deseori nu se reușește, la băieți, refacerea unei vezici urinare continente) ; derivația ureterocolică (operația Coffey), ureterocutanată transileală sau transsigmoidiană (operația Bricker), urmată de excizia plăcii vezicale și refacerea uretrei. De notat că derivațiile necesită supraveghere urografică și electrolitică (risc de obstrucție și infecție a tractului urinar superior !, risc de dezordini hidroelectrolitice : *post-relief syndrome* — „sindromul după îndepărtarea obstacolului pe căile urinare“).

*Prognosticul* pe termen lung este în general bun la fetițe (funcțional este necesară doar lărgirea orificiului vulvar, fertilitatea este normală) ; la băieți epispadiasul este greu de rezolvat chirurgical, penisul reconstituit nu e totdeauna perfect pe plan funcțional, iar fertilitatea este incertă, legată de anomaliile gonadice posibile și/sau perturbarea mecanismului ejaculării).

### 1.6.6.2. DIVERTICULII VEZICALI

Reprezintă hernierea mucoasei vezicale prin dehiscența mușchiului detrusor vezical. Se recunosc două varietăți etiopatogenice :

a) **Diverticulii secundari.** Constituie un element constitutiv al „vezicii de luptă“ (superior unui obstacol organic al tractului urinar inferior) sau vezicii neurogene (secundare unui mielomeningocel, ageneziei sacrate etc.).

*Clinic,* diverticulii vezicali nu au simptomatologie proprie, ei fiind descoperiți la explorarea radiologică (urografie, cistografie micțională). În general sînt numeroși, dispuși „în coroană" în jurul opacității vezicale, de formă alungită sau neregulată, dar de talie mică.

*Endoscopic* apar repartizați pe toată suprafața vezicală, sînt puțin profunzi și separați de trabeculele (coloanele) vezicale.

Nu necesită *tratament,* îndepărtarea obstacolului ducînd la dispariția lor progresivă.

Pentru tratamentul vezicii neurogene vezi mai jos (pag. 201).

b) **Diverticulii primari** (congenitali). Sînt rari și întîlniți mai frecvent la sexul masculin.

*Clinic,* descoperirea lor este, de asemenea, întîmplătoare, la urografia efectuată pentru o ITU recidivantă, hematurie, enurezis, dificultăți micționale, uneori retenție acută de urină prin diverticul al fundului vezicii cu evoluție pelvină, comprimînd uretra. Valoarea orientativă pentru diagnostic are „micțiunea în doi timpi", datorată eliminării secundare unui diverticul voluminos (dar nespecifică, putînd fi întîlnită, de exemplu, într-un caz de reflux vezico-ureteral masiv).

*Paraclinic,* la timpul cistografic al urografiei endovenoase (fig. 1.61, 1.62) sau prin cistografie retrogradă, se pot evidenția diverticulii primari. Localizarea preferențială a acestora este cornul trigonal. Pot fi uni- sau bilaterali, simetrici sau asimetrici. Se prezintă ca o imagine radioopacă rotundă, cu margini nete, de volum variabil (poate depăși, uneori, pe acela al vezicii urinare !), care se suprapune vezicii urinare în proiecția antero-posterioară și depășește limitele acesteia în proiecțiile oblice. Eforturile micționale îi pot mări volumul sau pot evidenția un diverticul neumplut de substanța radioopacă în repaus. La cistografia micțională se poate demonstra și rolul obstructiv al unui diverticul voluminos, cu evoluție pelvină. La finele micțiunii se poate constata evacuarea completă sau incompletă a diverticulului. Refluxul vezico-ureteral poate fi prezent, fiind favorizat de implantarea ureterelor la nivelul

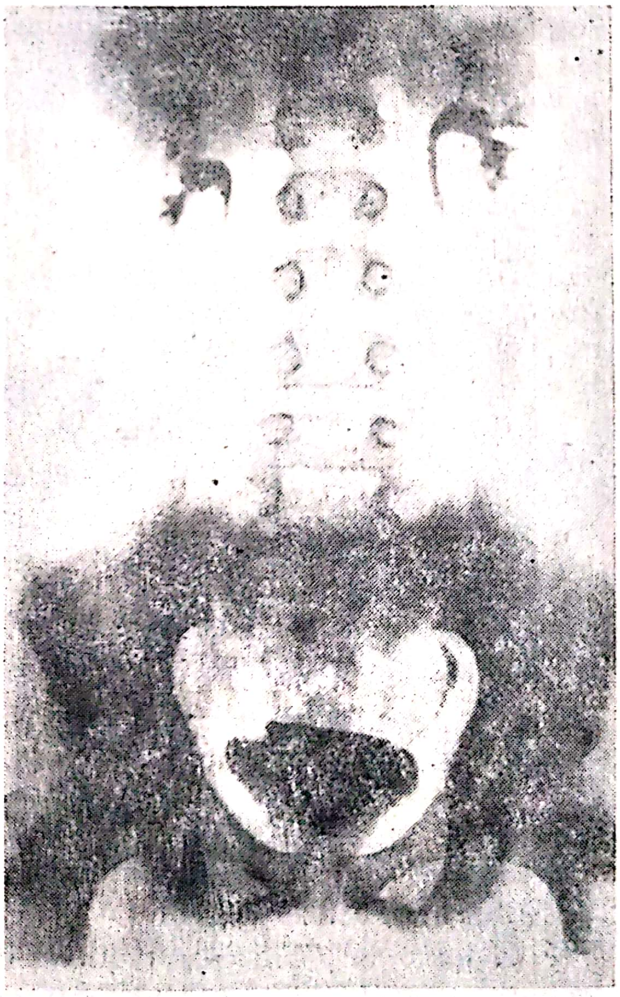
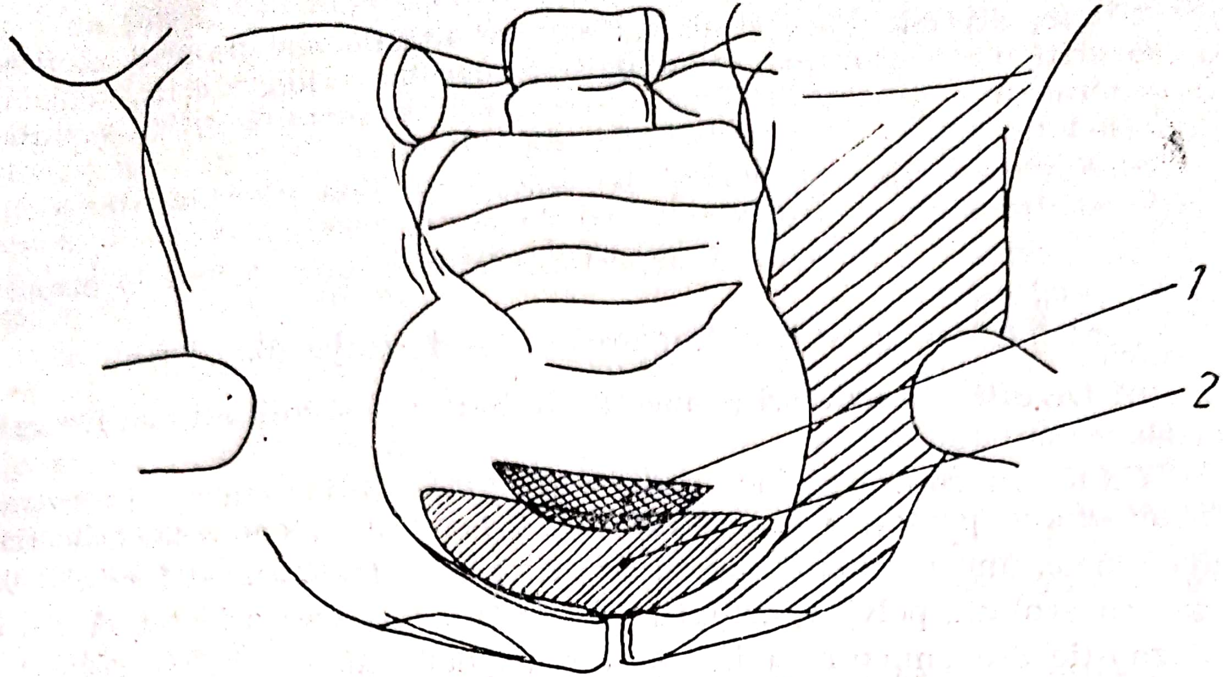


*Fig. 1.61.* Diverticul al vezicii urinare (colecția dr. I. Balaban).



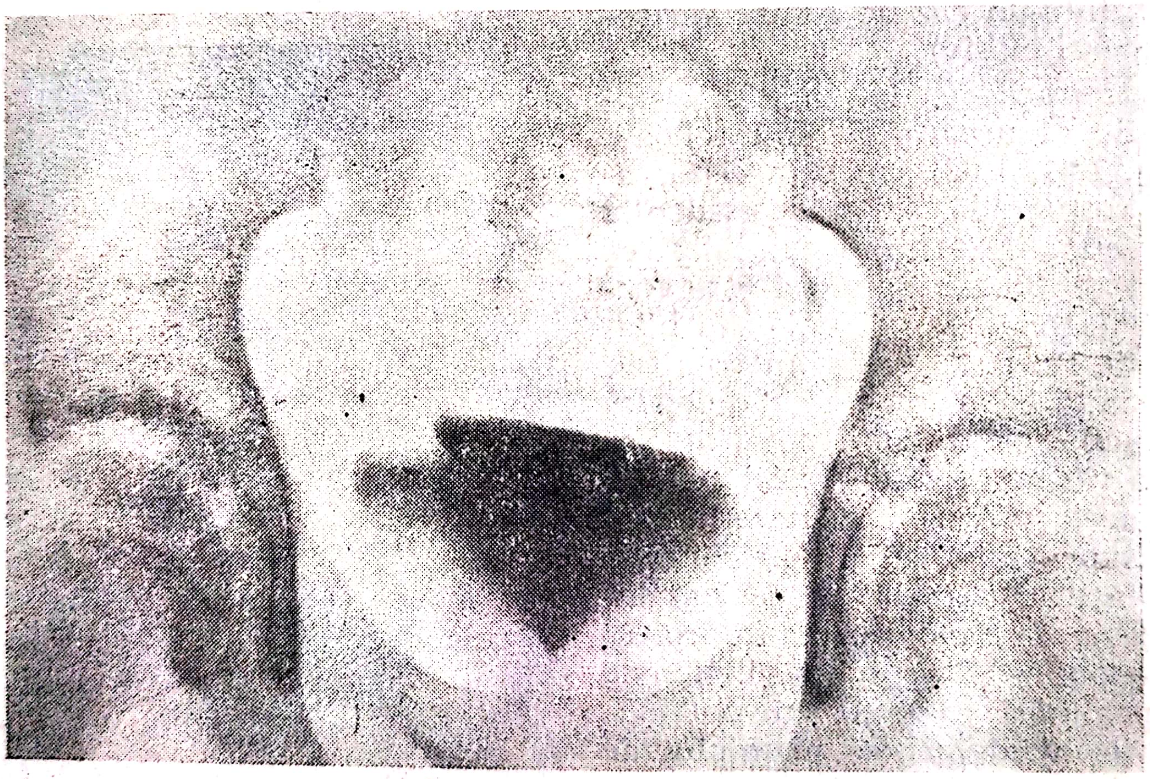


*Fig. 1.62.* Diverticul al vezicii urinare: imagine centrată provenind de la același caz, demonstrînd aspectul sugestiv de „barcă ce plutește" (colecția dr. I. Balaban). 1 — Diverticul; 2 — Vezica urinară.

coletului diverticulului sau în vecinătatea acestuia. Diverticulul poate fi și sediul unei litiaze vezicale.

*Cistoscopia* localizează orificiul diverticulului la nivelul cornului trigonal, în general. Deschiderea este mai mult sau mai puțin largă, putînd fi parțial obliterată de edem (în caz de infecție diverticulară). Raportul orificiului ureteral cu diverticulul este important de precizat. În plus, lipsesc semnele „vezicii de luptă“ (vezica urinară are peretele neted, fără trabecule, fără anomalii ale colului vezical și nu sînt obstacole uretrale).

*Diagnosticul diferențial* se face cu :

— vezica „neonatală“ (în literatura franceză *vessie à oreilles,* care corespunde extensiei unei vezici normale în direcția ariilor inghinale ;

— pseudodiverticulii prezenți la fetiță în timpul cistografiei micționale ;

— diverticulul de uracă (pentru cazurile foarte rare de implantare înaltă a diverticulului congenital).

*Tratamentul* chirurgical nu este indicat în cazul diverticulilor de talie mică. În cazul diverticulilor congenitali complicați (reflux vezico-ureteral, tulburări obstructive prin compresia uretrei, litiază) sau în cazul că aceștia au talie mare și favorizează staza urinii cu infecție secundară, este indicată excizia ± reimplantarea ureterului în vezica urinară prin tehnici antireflux.

### 1.6.6.3. **REFLUXUL VEZICO-URETERAL** (RVU)

*Date de anatomofiziologie a joncțiunii ureterovezicale.* Mecanismul normal de valvă antireflux la nivelul joncțiunii ureterovezicale depinde de : traiectul oblic intramural al ureterului ; lungimea adecvată a ureterului intramural — și, în special — a segmentului submucos (la nou-născutul normal, raportul tunel submucos/diametru ureter = 2,4/1) ; musculatura vezicală normală ; fixarea distală adecvată a ureterului la un trigon vezical normal prin ligamente uretero-trigonale ; flexibilitatea și peristaltica ureterală normală ; gradientul de presiune normal între vezica urinară și ureter (acesta intervine în repaus, dar nu și în cursul micțiunii ! presiunile normale medii sînt : în bazinet — 12 cm $H_2O$, în ureter — 20 cm $H_2O$, în vezica urinară între 5—20 cm $H_2O$ în repaus și 80—100 cm $H_2O$ în cursul micțiunii !).

*Maturația joncțiunii ureterovezicale* se produce, în mod normal, postnatal. Se realizează prin creșterea raportului între lungimea porțiunii intramurale — și îndeosebi a traiectului submucos — și diametrul orificiului ureteral, prin creșterea lungimii porțiunii intramurale și submucoase a ureterului, ca și prin dezvoltarea musculaturii longitudinale a porțiunii submucoase a ureterului. Acest mecanism de maturație postnatală este specific primatelor și omului.

*Fiziopatologia RVU.* Semnificația clinică a RVU rezidă în faptul că el constituie o cale de ascensiune a bacteriilor din urina vezicală infectată spre căile urinare superioare și rinichi, permițînd astfel unei ITU „joase“ să se transforme într-o ITU „înaltă“ (inclusiv pielonefrită acută și cronică). Prelungirea în timp a RVU poate duce la lezarea musculaturii ureterale și bazinetale, conducînd la dilatație, pierderea elasticității peretelui și alterarea peristalticii. Asocierea RVU cu ITU recidivantă este controversată (unii autori susțin că exercită un rol favorizant, în timp ce alții aduc argumente contrarii). RVU pare să joace un rol major în producerea leziunilor atrofice focale ale pielonefritei cronice la copil —

complicație întîlnită în 30% din RVU majore —, legată de refluxul sever și extravazarea intrarenală a urinii infectate. RVU steril, dacă nu este sever sau asociat cu obstrucții ale tractului urinar inferior sau vezică neurogenă, nu produce leziunile parenchimatoase și pielocaliceale caracteristice pielonefritei cronice, cel puțin pe termen relativ scurt.

*Epidemiologie, tipuri de RVU.* RVU constituie observația urologică cea mai frecventă în patologia pediatrică. Se disting două tipuri :

a) *RVU „primar“, congenital,* care are următoarele caracteristici : este rar ; cunoaște o incidență familială ; se crede că este legat de deficiența musculaturii longitudinale a porțiunii submucoase a ureterului ; severitatea sa este diferită, dominînd însă cazurile ușoare (pentru clasificarea în funcție de gravitate vezi p. 90) ; este tranzitoriu, evidențiindu-se în condiții de stress secundar (obstrucție subvezicală, disfuncție vezicală cu creșterea presiunii intravezicale, ITU) ; nou-născutul și sugarul par în mod particular expuși la producerea RVU „primar“ în condiții de stress secundar ; cu vîrsta, tendința la RVU domină (ceea ce se explică prin maturarea joncțiunii ureterovezicale, vezi mai sus).

RVU „primar“ este întîlnit și în asociere cu o serie de malformații ale tractului urinar la copil, prin ele însele refluante : beanța congenitală a orificiului ureteral (*ostium* ureteral în formă de „gaură de golf“) ; ureter dublu ; ureter bifid, cu bifurcație joasă ; orificiu ureteral ectopic, deschis în colul vezical.

b) *RVU secundar „cîștigat“,* cu următoarele trăsături definitorii : este mai frecvent ; poate fi definitiv sau tranzitoriu ; gravitatea sa este variabilă (vezi p. 90) ; este secundar unor anomalii congenitale ale tractului urinar, care nu sînt refluante prin ele însele („vezica de luptă“ : obstacol subvezical ; vezica neurogenă ; anomalii ale joncțiunii ureterovezicale, inclusiv diverticulul vezical congenital) ; este secundar infecțiilor tractului urinar (în rare ocazii poate fi iatrogen de exemplu după incizia terapeutică a orificiului ureteral).

*Clinic,* nu există semne patognomonice ale RVU. Valoare indicativă pot avea : durerea lombară la finele micțiunii ; micțiunea „în 2 timpi“ în caz de reflux vezico-ureteral sever (rar întîlnită, de exemplu, și în diverticulii vezicali primari voluminoși !).

*Paraclinic,* RVU este suspectat pe urografia endovenoasă (RVU sever este asociat cu dilatație ureterală sau pieloureterală), este evidențiat de cistografia micțională și confirmat de endoscopia vezicală (care arată prezența orificiilor ureterale anormale, beante, sau plasate în vecinătatea sau în interiorul unui diverticul congenital etc.).

*Tratamentul RVU* are drept obiective menținerea sterilității urinii și eliminarea RVU. Se folosesc :

a) *Măsuri de tratament conservator :* igienă perineală ; aport adecvat de lichide ; golirea completă a vezicii urinare (prin tehnica dublei micțiuni, la intervale de 5—10 minute) ; chimioprofilaxie a infecțiilor urinare de lungă durată (vezi și tratamentul ITU obstructive, p. 306). Smellie a arătat că utilizarea chimioprofilaxiei recidivelor infecțioase timp îndelungat, pînă la dispariția RVU este capabilă să mențină urina sterilă în peste 80% din cazuri. De asemenea, el a arătat că în aceste condiții se produce o creștere normală a rinichiului și nu apar semne radiologice sau funcționale compatibile cu diagnosticul de pielonefrită cronică ;

— monitorizarea radiologică și funcțională a căilor urinare și rinichilor.

Tratamentul conservator este eficace în cca 50% din RVU ușoare și medii, conducînd la dispariția refluxului.

b) *Măsuri de tratament chirurgical :*

— *Indicații „ab initio“* (cazuri în care rareori este de sperat dispariția spontană a RVU) :

- gradele severe de RVU cu ectazie pieloureterală moderată sau severă pe urografie și cistografie micțională ;
- orificii ureterale beante și/sau ectopice evidențiate la endoscopia vezicală.

— *Indicații în cursul tratamentului conservator :*

- imposibilitatea menținerii sterilității urinii ;
- dilatație moderată → marcată pieloureterală evidențiată pe urografii seriate ;
- imposibilitatea protejării rinichiului de dezvoltarea unei pielonefrite cronice (creșterea dimensiunilor rinichiului nu este cea așteptată ; apariția de leziuni radiologice pielocaliceale și parenchimatoase compatibile cu atrofia pielonefritică) ;
- imposibilitatea — din motive legate de copil sau de familie — de a urma corect tratamentul conservator ; dacă RVU nu cedează spontan într-o perioadă de timp „rezonabilă“ (dar apreciată în prezent foarte diferit de diferiți autori !).

Măsurile de tratament chirurgical constau în practicarea *ureterocistoneostomiei* (reimplantarea ureterului în vezica urinară prin tehnici antireflux, de exemplu tehnica Leadbetter-Politano).

*Rezultatele postoperatorii favorabile* sînt reprezentate de : absența RVU postoperator ; absența progresiunii ulterioare a dilatației sistemului colector ; obținerea sterilității urinii. Acest ultim obiectiv poate fi realizat în peste 2/3 din cazuri în termen de 1 an postoperator ; la cei care continuă să aibă bacteriurie, dacă rezultatele funcționale sînt favorabile, ITU pare să fie localizată la tractul urinar inferior, după cum o demonstrează urografiile seriate de control care nu arată leziuni de pielonefrită cronică. Succese terapeutice se obțin în cazurile ușoare și moderate în 90—98% din cazuri ; rata de succese scade marcat în RVU sever, cu uretere sever dilatate.

*Contraindicațiile ureterocistoneostomiei* sînt : semne de insuficiență renală cronică avansată ; dilatație masivă persistentă a căilor urinare superioare ; vezica neurogenă cu tulburări de evacuare ; rinichiul urografic „mut“ de partea RVU. În aceste situații sînt indicate intervenții paleative pentru derivația urinii (deschidere ureterală în sigmoid sau ansă intestinală exclusă după tehnica Bricker, sau ureterocutaneostomie).

*Prognosticul* ultim în RVU depinde de instalarea pielonefritei cronice, dar o serie de verigi patogenice intermediare nu sînt clare în prezent*. Această posibilitate nefastă este însă demonstrată de prezența unor adulți tineri, care ajung la stadiul de insuficiență renală cronică terminală, îndeplinind criteriile histologice ale pielonefritei cronice și care prezintă reflux vezico-ureteral asociat sau nu cu anamneză de infecții urinare recidivante în copilărie.

### 1.6.6.4. SINDROMUL MEGAVEZICĂ URINARĂ – MEGAURETERE

Constă din asocierea a 2 megauretere refluante și a unei megavezici, în absența obstacolului cervico-uretral. Este un sindrom rar, descoperit de regulă la copilul mic. Observațiile la sexul masculin sînt predominante. Relația între megauretere și megavezică nu este precis stabilită ; se crede în prezent că megavezica este secundară returului urinii după RVU micțional, ceea ce conduce la stază vezicală și dilatație progresivă a acesteia.

*Clinic*, se manifestă prin : ITU ; semnele insuficienței renale cronice ; perceperea — frecventă — a unui glob vezical la un copil care nu prezintă dificultăți micționale (semn mai caracteristic).

*Paraclinic* se obțin elementele importante pentru diagnosticul pozitiv :

- *Urografia endovenoasă* arată : opacifierea întîrziată a căilor excretorii ; dilatarea considerabilă pielocaliceală și a ureterelor, care sînt „monstruoase“ și au un aspect tortuos ; inexistența anomaliilor obstructive la nivelul joncțiunii uretero-vezicale și umplerea normală a vezicii urinare ; vezica urinară mult mărită de volum (domul vezical atinge sau depășește ombilicul !), dar are contururile nete ; absența obstrucției cervico-uretrale și golirea normală a vezicii urinare ; existența unui important reziduu vezical postmicțional, care corespunde întoarcerii în vezică a substanței de contrast refluate în uretere în cursul micțiunii ; efectele uropatiei obstructive asupra rinichiului și parenchimului renal** : hidronefroză importantă, cu reducerea grosimii corticalei.
- *Cistografia retrogradă* arată o vezică de foarte mare capacitate, cu RVU pasiv important și majorat în cursul micțiunii, ca și un important reziduu postmicțional.
- *Probele funcționale renale* demonstrează prezența insuficienței renale, atingerea funcțiilor tubulare fiind predominantă.

*Diagnosticul diferențial* se face cu : obstacolele cervico-uretrale intrinseci sau extrinseci ; *prune belly syndrome* (care asociază și agenezia peretelui abdominal, ca și anomaliile genitale caracteristice) ; diabetul insipid și poliuria din stadiul poliuric al insuficienței renale cronice, care pot produce, de asemenea, o distensie importantă (dar nu așa de marcată !), progresivă, a ureterelor și vezicii urinare.

*Tratament*. Au fost încercate diverse procedee urologice corectoare (reimplantarea ureterelor în vezica urinară ± modelarea vezicii urinare ;

---

* O conduită rațională în stadiul prezent de insuficiență a cunoștințelor noastre o constituie identificarea acelor copii cu ITU, care prezintă RVU, în scopul de a elimina efectele potențial nocive ale acestei combinații patogenice prin măsuri terapeutice care sînt legate de o morbiditate cît mai redusă (4).

** De notat că există, frecvent, leziuni displazice renale asociate.

vezicostomia ; derivația ureterală) care au condus frecvent la eșec funcțional și — prin favorizarea ITU iatrogene — au accelerat deteriorarea funcției renale.

În prezent se consideră că măsurile terapeutice conservatorii sînt cele mai indicate : eradicarea ITU (prin chimioprofilaxie prelungită !) ; reducerea reziduului vezical și stazei în căile urinare superioare (prin tehnica micțiunii „în 2 sau 3 timpi“, îndată ce copilul este cooperant) ; supravegherea permanentă a funcționalității renale.

*Evoluția* este marcată de progresia — lentă în general — către insuficiență renală cronică terminală.

### 1.6.6.5. DUPLICITATEA URETRALĂ

Este o malformație uretrală constînd în prezența a 2 uretre distincte, mai mult sau mai puțin permeabile și continente, care drenează — separat — o vezică urinară unică sau dublă. Varietățile descrise sînt în funcție de asocierea sau nu a duplicității vezicale.

a) **Duplicitatea vezico-uretrală completă** este excepțional de rară ; interesează în mod egal cele două sexe ; constă din asocierea duplicității uretrale și vezicale.

*Clinic, la sexul masculin,* aspectul tipic este următorul : *diphallus**, fiecare penis distinct conținînd corpi cavernoși și uretră, meatul terminal fiind de obicei hipospad ; scrot bifid, fiecare bursă scrotală conținînd un singur testicul ; continența celor două uretre variabilă. Se asociază frecvent, malformații regionale : duplicație rectală, rectosigmoidiană, a colonului în ansamblu, mielomeningocel, displazii renale. De notat că, uneori, duplicitatea nu interesează decît o parte a penisului (*diphallus* incomplet).

*Paraclinic,* radiologic și endoscopic, se demonstrează că fiecare din cele două uretre drenează o vezică urinară distinctă**, iar fiecare vezică urinară drenează un ureter.

*La fetițe,* malformația este în general bine tolerată. *Elementele clinice* de diagnostic sînt : prezența, uneori, a 2 jeturi de urină în cursul micțiunii ; prezența a 2 meaturi uretrale pe fața anterioară a vaginului, mai mult sau mai puțin distanțate. Contenția celor două uretre este normală. Malformația se asociază, constant, cu duplicație genitală.

*Tratamentul,* la băieți, constă în reconstrucția chirurgicală în mai multe etape, cu rezultate bune. La fetițe este rareori necesară intervenția chirurgicală, dată fiind toleranța bună.

b) **Duplicitatea uretrală cu vezică unică.** Tipul anatomic al malformației este precizat în definiție : importantă este prezența a două coluri vezicale, mai mult sau mai puțin individualizate, care se continuă cu cele două uretre. Este mai frecventă la sexul masculin.

*La băieți, aspectul clinic* este următorul :

— prezența a două meaturi uretrale : unul normal, situat în poziție balanică apicală, altul accesoriu, mai frecvent dorsal, — în poziție balanică sau balanopeniană, pe linia mediană a șanțului balanopenian — mai rar ventral (la joncțiunea penoscrotală sau posterior, preanal). Excepțional, ambele meaturi se află alăturate în plan orizontal, în poziție balanică, glandul putînd fi unic sau divizat. Și mai rar, cele două uretre se pot uni la nivelul fosetei naviculare ;

---

* Vezi cap. 2 (2.2.1.3).

** În rare situații una din vezicile urinare poate fi extrofică.

— în formele caracteristice, cu deschiderea uretrei accesorii posterior, glandul prezintă o incizură dorsală și prepuțul lipsește la acest nivel. În rest, penisul are o conformație normală, dar în erecție — datorită bridei fibroase reprezentate de canalul uretral supranumerar dorsal — se încurbează în sus ;

— cele 2 jeturi urinare, în caz de deschidere posterioară, pot fi egale ca importanță sau jetul poate fi redus la nivelul meatului accesoriu (în general această uretră este incontinentă). În cazul deschiderii ventrale, jetul micțional principal se face prin canalul supranumerar, prin uretra normală trecînd cîteva picături de urină sau deloc (uretra normală este atreziată !). Continența celor două uretre, dacă sînt permeabile, este în general normală.

*Paraclinic,* diagnosticul este pus pe uretrografie : uretra supranumerară, de calibru fin este supraiacentă uretrei normale (în caz de deschidere dorsală), fiind situată în șanțul superior dintre corpii cavernoși. Ea trece sub simfiza pubiană și atinge vezica urinară, pe care o drenează printr-un col apropiat, dar distinct de colul vezical. Pot exista însă variații ale acestei situații mai frecvente.

Duplicația ureterală cu vezică unică prezintă deseori malformații regionale asociate : urinare : agenezie renală, rinichi polichistic, valve uretrale ; digestive : imperforație anală ; sacrate.

La *sexul feminin* malformația este excepțională și se manifestă clinic prin : ambiguitate sexuală (pseudohermafroditism feminin, fără tulburări endocrine) ; un meat uretral normal și un altul — accesoriu — situat la extremitatea clitorisului hipertrofic, prin care se scurge jetul major în cursul micțiunii ; continența uretrală este, în general, normală ; rareori atenția poate fi atrasă prin prezența a 2 jeturi minore prin meaturi distincte, situate vulvar. Clitorisul poate fi bifid, iar continența este frecvent normală.

Duplicitatea uretrală cu vezică urinară unică se asociază frecvent cu alte malformații — renale, în sfera genitală sau rahidiene.

Diagnosticul este pus pe uretrografie, care face și diferențierea de bifiditatea uretrală.

*Tratamentul* trebuie să fie individualizat :

— *la băieți :* excizia uretrei ectopice nefuncționale ; restabilirea diametrului normal al uretrei peniene prin tratament dilatator ; transpoziția uretrei perineale principale la nivel balanic, prin intervenții restauratoare succesive, ca și pentru hipospadias ;

— *la fetițe,* corecția nu este în general indicată, dacă există o bună continență. Se poate face corecția clitorisului hipertrofic, asociată cu supresia uretrei clitoridiene.

### 1.6.6.6. BIFIDITATEA URETRALĂ

Este o anomalie constînd din prezența unui col vezical unic, care se continuă cu o uretră bifurcată la un nivel situat între colul vezical și uretra balanică. Este mai frecventă la băieți și se recunosc două tipuri, după deschiderea uretrei ectopice.

a) **Bifiditatea uretrală dorsală :**

— mai rară ;

— aspectul penian este asemănător cu acela din duplicația uretrală ;

— se produce destul de frecvent infecția canalului accesoriu dorsal. Examenele endoscopice și radiologice permit localizarea nivelului bifidității.

b) **Bifiditatea uretrală ventrală :**

— este varietatea cea mai frecventă ;

— se traduce, clinic, prin prezența a 2 meaturi — unul balanic apical și altul ectopic, penian sau preanal. Ambele uretre sînt continente. Uneori orificiul preanal este singurul funcțional, alteori jetul micțional se distribuie egal celor două orificii.

Excepțional pot exista *bifidități uretrale inverse :* din vezica urinară pleacă 2 uretre, care se reunesc în porțiunea membranoasă.

*Tratamentul* este individualizat : exereza uretrei accesorii nefuncționale ; transpoziția în poziție balanică apicală a uretrei cu deschidere perineală, în etape succesive.

### 1.6.6.7. CANALELE PARAURETRALE ACCESORII

Sînt canale accesorii „oarbe“, care se deschid cutanat prin orificii balanice sau peniene — ventrale sau dorsale — coexistînd cu o uretră normală sau cu hipospadias uretropenian. Descoperirea lor este, în general, întîmplătoare, la examenul clinic. Cateterizarea orificiilor de deschidere și introducerea substanței de contrast evidențiază un traiect mai mult sau mai puțin lung, în direcția bazei penisului. Se crede că unele din ele reprezintă veritabile bifidități uretrale, una din ramuri pierzînd continuitatea uretrală (fiind deci „oarbă“). Nu prezintă importanță în absența complicațiilor infecțioase locale.

### 1.6.6.8. FISTULELE DE URACĂ

Împreună cu chisturile de uracă, sînt anomalii congenitale rezultate din defectul de obliterare a uracăi și se produc pe traiectul dintre vîrful vezicii urinare și ombilic (fig. 1.63). Sînt foarte rare.

*Clinic,* prezența lor poate fi suspicionată încă de la naștere, pe baza aspectului cordonului ombilical, care este ferm, cu diametrul mult mărit, infiltrat edematos. Explorarea chirurgicală evidențiază uraca permeabilă, care pătrunde la baza cordonului.

Fistula se manifestă după căderea cordonului ombilical prin :

— pierderea urinară mică, intermitentă, care umectează permanent regiunea ombilicală ;

— prezența orificiului fistulos, înconjurat de un inel mucos rozat și însoțit de pierdere urinară masivă și evidentă. Aceasta se accentuează la presiunea manuală exercitată în hipogastru.

De notat că există dificultăți diagnostice reale în condițiile existenței unor fistule intermitente sau „oarbe“ și că fistulele de uracă se pot însoți de aplazia peretelui abdominal, asociată sau nu cu persistența canalului omfalo-mezenteric.

*Paraclinic*, diagnosticul se stabilește prin: fistulografie, care — în imaginile de profil — evidențiază traiectul radioopac, placat pe peretele abdominal anterior, întins între ombilic și vîrful vezicii urinare; cistografia retrogradă care poate opacifia traiectul uracăi, în cazul cînd orificiul fistulos nu este reperabil.

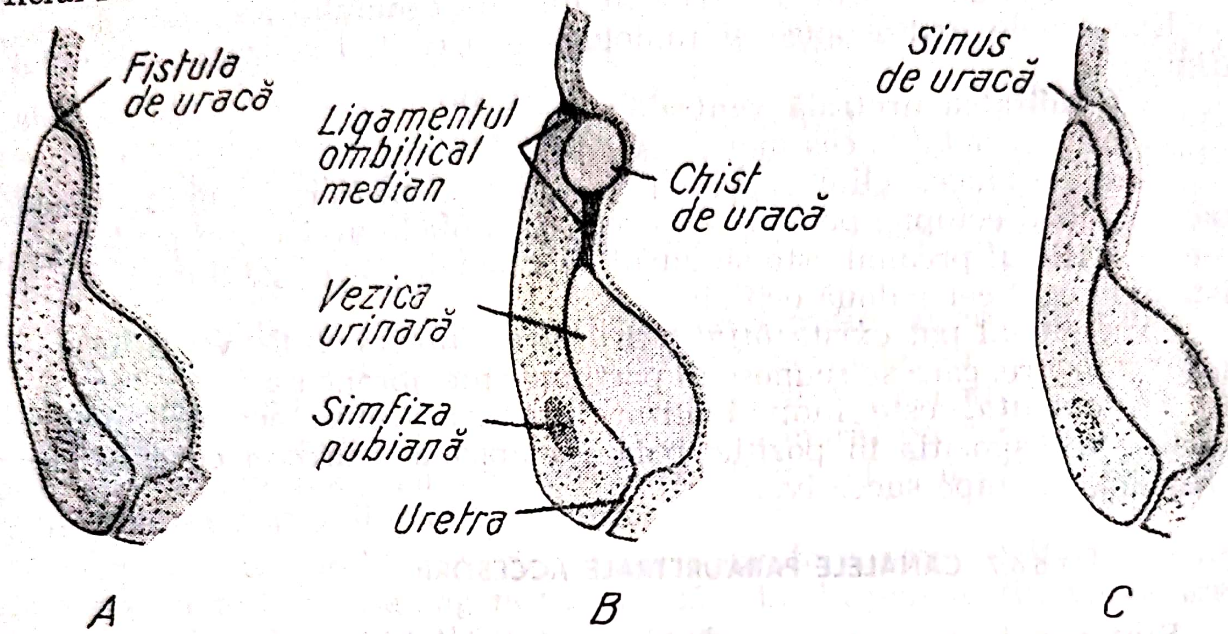


*Fig. 1.63* Defecte de obliterare a uracăi (reprezentare schematică): **A**: Fistula de uracă; *B*: Chistul de uracă; *C*: Sinusul de uracă (poate avea sau nu comunicare deschisă cu vezica urinară).

*Diagnosticul diferențial* se face cu persistența canalului omfalo-mezenteric, în care caz la nivelul orificiului fistulos se pierd gaze și materii fecale.

*Tratamentul* este chirurgical și constă în rezecarea canalului, închiderea sa cît mai aproape de vezica urinară, asociate măsurilor de lichidare a obstacolului subvezical — deseori prezent — concomitent sau într-o etapă terapeutică anterioară.

### 1.6.6.9. CHISTURILE DE URACĂ

Sînt și mai rare decît anomalia anterior prezentată și corespund unui defect segmentar de obliterare a uracăi (vezi fig. 1.63).

*Clinic*, se manifestă ca o tumoră fusiformă, alungită pe traiectul de la ombilic la simfiza pubiană, nedisociabilă de peretele abdominal, imobilă și care nu dă semne de compresiune asupra organelor abdominale. Perceperea sa este îngreunată de contracția peretelui abdominal (pînă la dispariție !). Uneori pot fi prezente manifestări cutanate inflamatorii subombilicale, în caz de infecția chistului, asociate tumorii perceptibile la palpare.

*Paraclinic*, elementele pentru diagnostic pozitiv sînt furnizate de: radiografia abdominală simplă, care în clișeul de profil demonstrează prezența tumorii radioopacă, fusiformă, acolată la peretele abdominal anterior ; cistografia retrogradă, care arată că polul inferior al tumorii este în contact cu vezica urinară sau îi deformează acesteia apexul.

*Diagnosticul diferențial* se face cu : tumorile intraperitoneale ; tumorile musculaturii parietale abdominale (chistul de uracă este însă situat median !) ; miozita marelui drept abdominal, în caz de infecție a chistului.

*Tratamentul* este chirurgical, constînd în excizia în totalitate a peretelui chistic.

### 1.6.6.10. VEZICA NEUROGENĂ

Denumește anomaliile funcționale și anatomice rezultate ca urmare a pierderii — parțiale sau totale — a controlului nervos asupra vezicii urinare.

A. *Date de fiziologie* (vezi și capitolul de semiologie în nefrologia pediatrică).

*Funcțiile vezicii urinare.* Funcționalitatea vezicii urinare este rezultatul următoarelor funcții elementare : tonicitatea ; contractilitatea ritmică ; activitatea reflexă ; sensibilitatea. Numai ultimele două funcții elementare necesită participarea S.N.C.

**Tonicitatea.** Concepția actuală pune la baza tonicității peretelui vezical proprietățile viscoase (elastice) ale mușchiului vezical însuși, ca element primordial. Tensiunea exercitată asupra mușchiului vezical afectează tonicitatea : pe experimentele de vezică denervată tensiunea continuă conduce la hipotonie, în timp ce absența tensiunii este urmată de hipertonie vezicală.

Firește că tonicitatea este supusă unui grad de control neurogen, dar acesta este secundar ca importanță.

**Contractilitatea ritmică spontană.** Este, de asemenea, o funcție directă a mușchiului vezical neted (persistă după deces !, în experimentele după denervarea vezicii urinare, după acțiunea ganglioplegicelor etc.).

Contractilitatea ritmică este supusă — secundar — controlului nervos : segmentele sacrate medulare acționează, în mod normal, inhibitor ; contracțiile ritmice preced, totdeauna, micțiunea reflexă. Contracția evacuatoare a detrusorului se dezvoltă ca o sumare și fuziune rapidă a acestor contracții spontane, ritmice. Controlul nervos al segmentelor superioare măduvei spinale ar reprezenta tocmai o activitate facilitatorie, de coordonare a acestor contracții ritmice, spontane, după cum o demonstrează absența sa în cazurile de întrerupere a legăturilor cu centri nervoși, supraordonați (de exemplu în secțiunea medulară, prima etapă corespunzînd „șocului spinal" este reprezentată de o abolire temporară a activității reflexe vezicale).

Contractilitatea ritmică spontană este afectată și de tensiunea exercitată asupra mușchiului vezical :

— vezica urinară destinsă continuu (lent !) duce la scăderea activității ritmice spontane și creșterea pragului reflex micțional ;

— infecțiile de tract urinar (cistitele acute) conduc la hipertonie vezicală, activitate ritmică spontană crescută, scăderea pragului reflex micțional și polakiurie ;

— distensia rapidă vezicală (la cistografie, de exemplu) duce la contracția vezicii urinare, independent de controlul nervos, prin depolarizarea membranelor celulelor musculare vezicale și scăderea pragului de excitabilitate reflexă ;

— supradistensia vezicală blochează conducerea impulsurilor — prin realizarea unui bloc sincițial de depolarizare — și ca urmare contractilitatea ritmică spontană se reduce.

**Activitatea reflexă.** În esență actul micțiunii are la bază, din punct de vedere neurologic, un reflex segmentar, care este prezent de la naștere. El comportă :

— un centru segmentar, compus din neuroni motori, situat în măduva spinală sacrată ;

— aferențele vezicale (stimularea periferică), care pot fi întrerupte în cazul leziunilor rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali ; prin intervenția acestora activitatea neuronilor din centrul segmentar trece din stare subliminală în stare activă ;

— fibrele eferente motorii, care conduc impulsurile efectoare la musculatura vezicală.

Reflexul segmentar este supus unui important *control suprasegmentar* — voluntar și involuntar — al centrilor nervoși superiori. El este realizat prin fibrele din tractul reticulospinal, care pot fi întrerupte în cazul secțiunii medulare. Efectele controlului suprasegmentar sînt :

*Efecte facilitatorii* (tonice, continui), exercitate de : aria facilitatoare pontină ; aria facilitatoare supramamilară ; zone din telencefal, inclusiv din cortexul cerebral (septum pellucidum, aria medială preoptică).

*Efecte inhibitorii* exercitate de : mezencefal ; cortexul cerebral (acestea predomină la nivel cortical !).

În același timp controlul suprasegmentar este responsabil de *coordonarea contracției mușchiului detrusor vezical și relaxarea sfincterului uretral* (pierdută în multe situații de vezica neurogenă).

Integrarea controlului suprasegmentar se efectuează prin intermediul aferențelor către centrii nervoși, superiori, întrerupte în leziunile căilor centrale din măduva spinării.

Efectul net al controlului suprasegmentar asupra reflexului segmentar sacrat este facilitator.

De notat că există zone facilitatoare și inhibitoare și la nivelul măduvei spinale, dar acestea exercită un nivel intermitent.

**Sensibilitatea conștientă**, care stă la baza senzației de necesitate a actului micțional, este legată de funcția cortexului cerebral și este determinată de prezența aferențelor vezicale, care fac stații intermediare în unele structuri subcorticale. Senzația de necesitate a actului micțional conduce la modificarea comportamentului voluntar general și la facilitarea sau inhibarea conștientă a reflexului segmentar de micțiune.

*Maturarea controlului suprasegmentar* (controlul voluntar al micțiunilor se produce postnatal și este realizată între 1 1/2—2 1/2 ani, în mod normal (cu o extremă superioară în jurul vîrstei de 4 ani).

### B. *Fiziopatologie*

#### *Tipurile de vezică neurogenă*

Studiile experimentale și explorarea paraclinică a cazurilor a permis diferențierea a patru tipuri de vezică neurogenă.

**Tipul spinal**. Este denumit și : vezica neurogenă „autonomă“, vezica de denervare completă, vezica de neuron motor periferic. Se realizează în caz de distrugere a arcului reflex sacrat (leziuni ale măduvei spinale sacrate — conus medullaris sau distrugerea rădăcinilor nervilor sacrați). Se traduce — fiziopatologic și clinic — prin : abolirea senzațiilor vezicale ; absența micțiunilor voluntare ; absența micțiunilor reflexe ; incontinența permanentă *(dribbling*)* și incontinență de *stress* ; păstrarea tonusului musculaturii vezicale și a contracției ritmice a detrusorului ; declanșarea contracțiilor detrusorului de distensia vezicală ; contracțiile detrusorului sînt miogene, prost coordonate, avînd ca rezultat golirea vezicală incompletă (prezența reziduului vezical) ; acompanierea — aproape constantă — de paralizii ale musculaturii planșeului pelvian.

**Tipul „facilitat“**. Sinonime în literatura de specialitate pentru această varietate de vezică neurogenă sînt : vezica neinhibată, vezica „decentralizată“, vezica de neuron motor central. Se produce în caz de leziuni ale centrilor nervoși superiori, implicați în controlul funcției vezicale (traumatisme craniocerebrale, encefalite), leziuni ale căilor corticale (chirurgie pentru hidrocefalie), leziuni ale tracturilor descendente spinale în porțiunea de deasupra măduvei spinale (cum este cazul leziunilor parțiale medulare în multe cazuri de mielomeningocel). Caracteristicile acestui tip de vezică neurogenă sînt : controlul voluntar al micțiunilor imposibil ; golire vezicală imperativă (neinhibată) reflexă ; micțiunile se produc la volum vezical normal sau mai scăzut ; în consecință micțiunile necontrolate vor fi frecvente ; golire vezicală bună, absența reziduului postmicțional.

---

* Picătură cu picătură.

Tipul „automatic" (vezica reflexă). Se produce în caz de izolare completă a centrului reflex al micțiunii de la nivelul măduvei sacrate de controlul suprasegmentar, ca în cazul secțiunii complete a măduvei spinale deasupra segmentelor sacrate. Este urmată de o areflexie completă vezicală timp de cîteva zile (retenție de urină), urmată de reluarea activității reflexe, fără o coordonare adecvată (în cursul golirii vezica se comportă ca și în prezența unui obstacol subvezical). În consecință se observă : absența controlului voluntar al micțiunilor ; prezența micțiunilor involuntare ; golirea vezicală neadecvată ; prezența reziduului postmicțional.

Tipul de „denervare senzorială" (vezica atonă) este întîlnită în cazul întreruperii aferențelor de la vezica urinară (secțiunea rădăcinilor posterioare, tabes dorsalis, distrugerea căilor aferente corticale). Ca urmare, caracteristicile fiziopatologice și clinice ale acestui tip de vezică neurogenă sînt : abolirea senzației pentru nevoia micțională ; micțiuni involuntare (adesea sub aspect de fals enurezis secundar !) ; detrusor vezical aton și sub tensiune ; supraumplere vezicală (retenție de urină).

În practica pediatrică primele 2 mecanisme prezentate sînt mai importante ; între formele clasice descrise există numeroase forme de trecere.

*Etiologia vezicii neurogene în practica pediatrică* (vezi și *tabelul 1.43*).

*Tabelul 1.43*

**Etiologia vezicii neurogene în practica pediatrică**

*Cauze relativ frecvente*
- Mielomeningocelul lombosacrat
- Agenezia sacrată

*Cauze mai rare*
- *Status dysraphicus* (inclusiv tracțiunile pe conul medular și anomaliile de *filum terminale*)
- Tumorile măduvei spinării (primare sau metastatice, extensia intrarahidiană, extradurală a unor tumori ca neuroblastomul)
- Osteomielitele și abcesele vertebrale extradurale
- Paraplegia traumatică
- Leziunile operatorii ale măduvei spinării sau nervilor sacrați (operații pentru agenezie anorectală, intervențiile pentru megacolon congenital care impun proceduri transperineale, excizia chirurgicală a teratoamelor sacrococcigiene)
- Teratomul sacrococcigian

*Cauze ocazionale*
- Encefalita postrujeolică și postvariceloasă
- Alte encefalite virale
- Meningita tuberculoasă
- Poliomielita anterioară acută

Cauzele cele mai frecvente sînt :

1. *Mielomeningocelul.* Este o anomalie congenitală, rezultat al opririi în dezvoltare a arcurilor vertebrale cu realizarea unei fisuri congenitale la nivelul acestora, în care sînt implicate și meningele și măduva spinării. Frecvența este apreciată între 1 și 5‰ nou-născuți vii (1,1—2,5/1 000 nou-născuți în S.U.A., 3/1 000 nou-născuți vii în Anglia, după statistica lui D. Innes Williams).

În peste 90% din cazuri interesează măduva lombosacrată. Constituie o problemă de practică pediatrică deosebită deoarece cu metodele actuale terapeutice — chirurgia hidrocefaliei și închiderea de urgență a plăgii sacrate — peste 70% din cazuri supraviețuiesc vîrstei de 1 an.

Implicarea în anomalie a măduvei spinale (displazii osoase vertebrale, tracțiunile pe filum terminale, infecția locală) este responsabilă de manifestările redutabile ale mielomeningocelului.

*Clinic*, se traduce prin : paraplegie, poziții vicioase ale membrelor inferioare ; modificări de sensibilitate (anestezie) în teritoriul perineal ; manifestări urinare (imposibilitatea controlului voluntar al micțiunilor, incontinență de urină continuă — *dribbling*, golire neadecvată cu vezică urinară palpabilă, destinsă, frecvența asocierii ITU, evoluția în final către pielonefrita cronică și insuficiența renală cronică) ; atonia sfincterului rectal și incontinența de materii fecale ; hidrocefalie internă obstructivă (sindrom Arnold-Chiari).

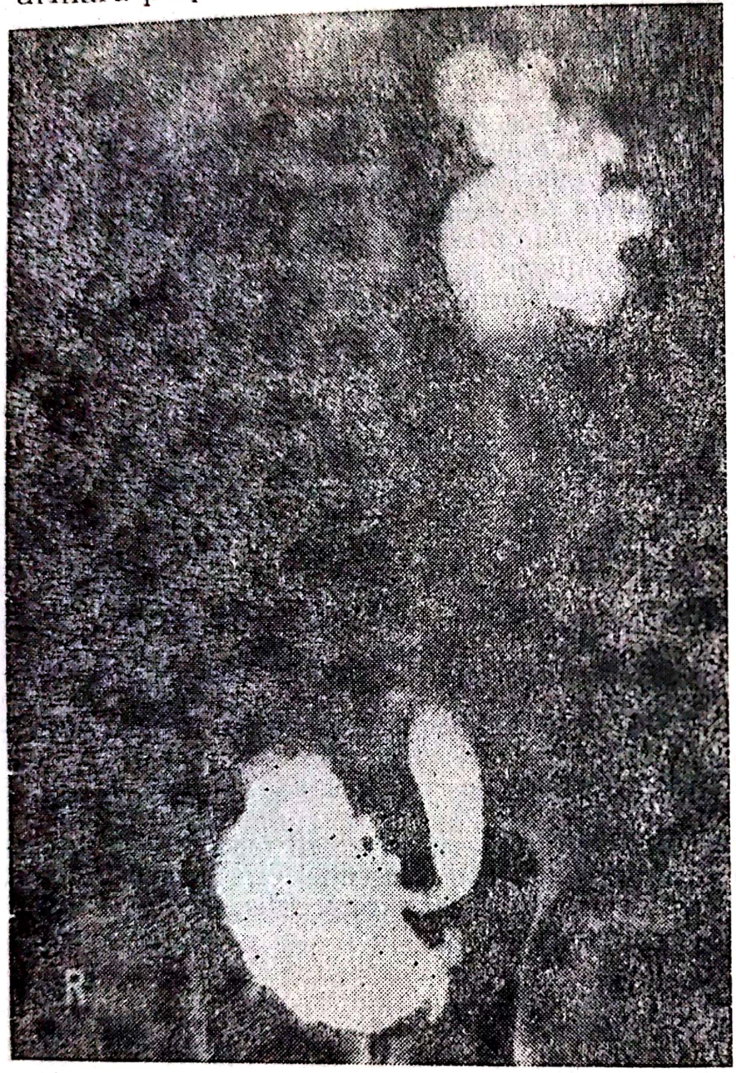


*Fig. 1.64.* Vezică neurogenă. Cistografia micțională evidențiază trabecularea grosolană a vezicii urinare, reflux vezicoureteral stîng, cu ureterohidronefroză secundară. Se poate observa defectul osos al mielomeningocelului de care este legată apariția vezicii neurogene.

*Urologic* se descriu două categorii de vezică neurogenă în mielomeningocel :

a) Un tip care s-ar suprapune tipului fiziopatologic de vezică neurogenă „facilitată" și caracterizat prin : micțiuni involuntare imperative ; hipotonie a detrusorului vezical ; peretele vezical neted, netrabeculat ; rezistență uretrală scăzută, care nu permite distensia vezicală ; golirea bună a vezicii urinare prin expresie manuală ; absența dilatării tractului urinar superior ; controlul ușor al ITU asociate.

b) Un al doilea tip ce se suprapune peste tipul fiziopatologic de vezică neurogenă „automatică" (fig. 1.64, 1.65 A și B) avînd drept caracteristici ; hipertrofia și trabecularea vezicii urinare ; retenție de urină, incontinență „prin prea plin“ ; rezistența uretrală crescută ; la expresie manuală golirea dificilă și incompletă ; prezența frecventă a refluxului vezico-ureteral ; dilatația aproape constantă a tractului urinar superior ; controlul dificil — sau absența controlului terapeutic — în ITU asociate.

De notat că există numeroase forme de trecere între cele două tipuri descrise și că este posibilă trecerea dintr-o categorie în alta sub influența ITU asociate, de exemplu.

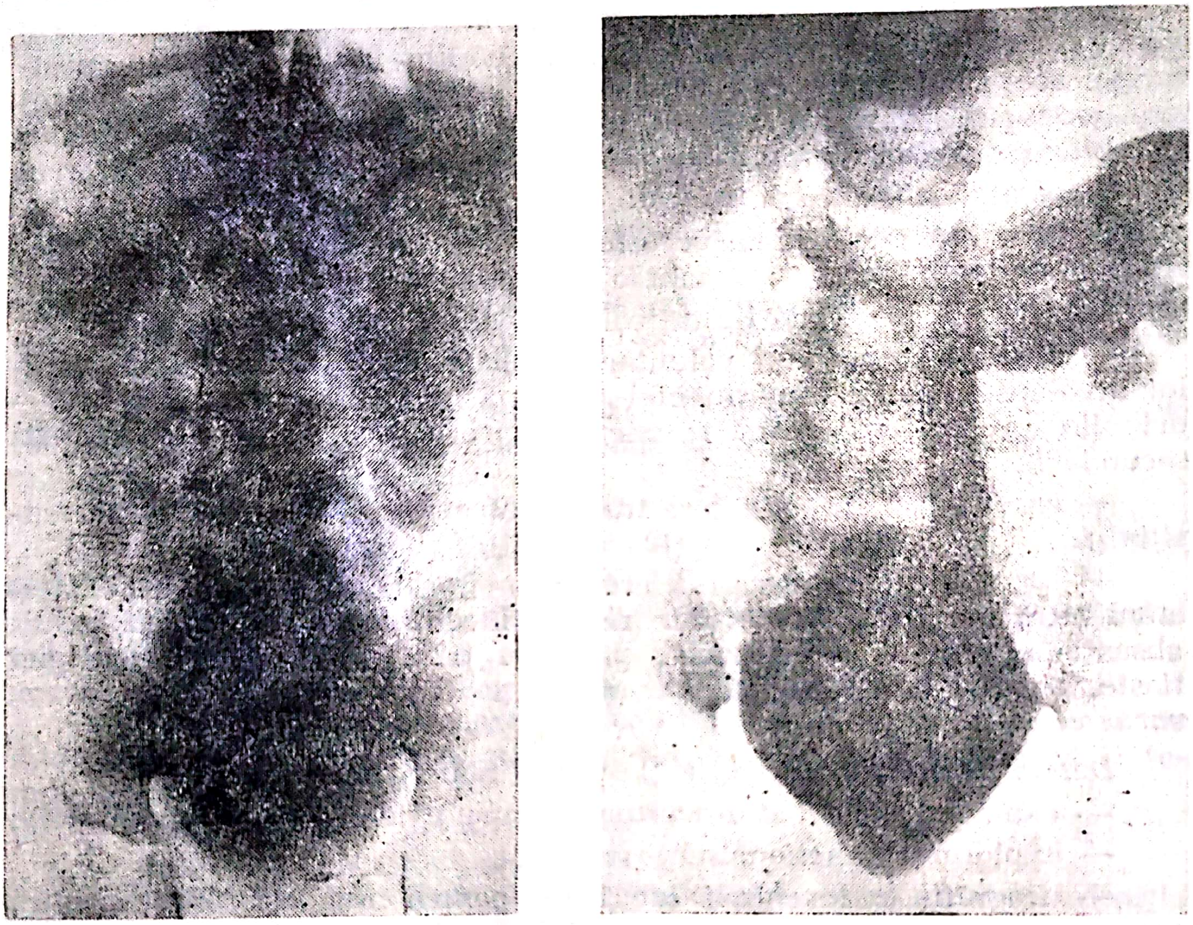


*Fig. 1.65.* Vezică neurogenă.

*A* Urografie endovenoasă. Vezică urinară mult mărită de volum, masivă uretero-hidronefroză bilaterală secundară.

*B* Cistografia retrogradă demonstrînd prezența unui reflux vezicoureteral stîng marcat.

2. *Agenezia sacrată* (agenezia a 3 sau mai multe segmente sacrate) se însoțește, frecvent, de vezică neurogenă ; se asociază într-un procentaj important de cazuri agenezia anorectală.

Cauzele mai rare sînt reprezentate de :

3. *Status dysraphicus* (inclusiv tracțiunile pe conul medular și anomaliile de filum terminale).

4. *Tumorile măduvei spinale* (primare — rare — sau mai frecvent metastazele extradurale sau extensia intrarahidiană extradurală a tumorii, ca în cazul neuroblastomului).

5. *Osteomielitele și abcesele vertebrale extradurale.*

6. *Paraplegia traumatică* (fracturi ale coloanei vertebrale cu secțiunea traumatică a măduvei spinale deasupra segmentelor sacrate).

7. *Leziunile operatorii* (iatrogene !) ale măduvei spinării sau nervilor sacrați (operații pentru agenezie rectală, intervențiile pentru megacolon congenital care impun proceduri transperineale, exemplu tehnica Swenson, intervențiile de excizie ale teratoamelor sacrococcigiene).

8. *Teratomul sacrococcigian* (rareori *per se*, mai frecvent postoperator !).

9. *Cauze infecțioase ce acționează la nivelul S.N.C.*, întîlnite ocazional : encefalita postrujeolică ; alte encefalite virale (encefalita postvariceloasă) ; meningita tuberculoasă ; poliomielita anterioară acută (vezica neurogenă survine în 10—20% din cazuri în faza acută a bolii, dar restabilirea funcției vezicale este aproape regula la supraviețuitori).

*Elementele clinice de diagnostic în vezica neurogenă* sînt :

— prezența mielomeningocelului chistic sau fisurat ; prezența pilozității abundente sacrate (suspiciune de *status dysraphicus*) ;

— vezica urinară mărită de volum, vizibilă sau palpabilă ;

— absența controlului voluntar al micțiunilor și prezența micțiunilor involuntare sau a incontinenței de urină (incontinență permanentă — dribbling, retenție de urină și micțiuni prin „prea plin“, fals enurezis secundar) ;

— anestezia perineului care traduce afectarea nervilor aferenți, senzitivi ;

— semnele de denervare eferentă, motorie, segmentară : laxitate-atonie sau paralizia sfincterului rectal, incontinența de materii fecale, absența reflexului ano-cutanat, prezența paraparezei sau paraplegiei flaște, însoțită de deformații ale membrelor inferioare (*pes excavatum, varus ecvin*).

*Datele paraclinice*. Investigația vezicii neurogene implică :

— examenul urinei și urocultura (pentru evidențierea ITU asociate) ;

— explorarea funcționalității renale ;

— urografia endovenoasă (utilă atît pentru prognostic cît și pentru tratament ; practicarea sa repetată dă indicații asupra stării vezicii urinare, căilor urinare superioare, ca și a parenchimului renal) ;

— cistografia retrogradă* (care dă atît indicații asupra stării anatomice a vezicii urinare — mărimea și capacitatea vezicală, tonusul parietal, prezența diverticulilor vezicali secundari, starea colului vezical și a uretrei — cît și de ordin funcțional în timpul micțional — contractilitate, golire, reziduu postmicțional, prezența RVU) ;

— cistometria.

*Evoluție și prognostic*. Cea mai frecventă complicație este ITU. Prezența ITU cronice sau recidivante grevează important prognosticul, favorizînd apariția RVU și dilatația tractului urinar superior. În consecință se instalează pielonefrita cronică, cu evoluție către insuficiența renală cronică.

---

* Se completează, în caz de rinichi „mut“, cu cistoscopie și pielografie retrogradă.

*Tratamentul vezicii neurogene în cazul mielomeningocelului**. Obiectivele tratamentului sînt :

*1.* Tratamentul chirurgical al plăgii sacrate în caz de mielomeningocel fisurat.

*2.* Tratamentul hidrocefaliei interne (derivație ventriculo-jugulară).

*3.* Prevenirea obstrucției urinare și a ITU :

a) urografie endovenoasă îndată ce se închide plaga sacrată, repetată apoi anual pînă la stabilizarea situației și la intervale bianuale în continuare ;

b) uroculturi la interval de 3 luni (eventual prin aspirație suprapubiană) ;

c) cistouretrografie micțională în caz de ITU ± modificări ale tractului urinar superior vizibile pe urografia endovenoasă ;

d) tratamentul ITU : cure de atac pentru sterilizarea urinei, în general de scurtă durată, și chimioprofilaxie îndelungată în caz de ITU recidivante** ;

e) tratament pentru corectarea deficiențelor funcționale ale tractului urinar inferior :

— medicamentos : α-blocant (fenoxibenzamină) care scade rezistența „la ieșire“ din vezica urinară ± parasimpatomimetic (Urecholine), dacă detrusorul vezical este hipoton ;

— chirurgical : rezecția endoscopică a colului vezical, plastie a colului vezical în Y—V, neurectomie pudendală + sfincterotomie externă.

*4.* Golirea vezicii urinare :

a) exprimare manuală ;

b) cateterism uretral intermitent (temporar, în situații reversibile, risc crescut de infecție !) ;

c) stimulare electrică a mușchiului detrusor vezical sau sfincterului extern (experimental).

*5.* Colector penian, îngrijirea tegumentelor locale.

*6.* Diversiune urinară (ileală, sigmoidiană, cutanată, în cazurile de interesare a tractului urinar superior, sau de ITU ce nu răspund la terapie).

*7.* Îngrijirea disfuncției anorectale.

*8.* Tratamentul insuficienței renale.

*9.* Tratament de recuperare neuromotorie și — eventual — corecția ortopedică a pozițiilor vicioase la nivelul membrelor inferioare.

### 1.6.6.11. ANOMALIILE JETULUI URINAR

Examenul loco-regional în cursul micțiunii este obligatoriu la orice copil cu suspiciunea unei anomalii urologice.

Se pot distinge :

- *Jet micțional dublu.* Se realizează prin 2 meaturi uretrale active și traduce — de obicei — diviziunea căilor urinare joase (duplicație uretrală sau vezico-uretrală).

---

* Cea mai frecventă și caracteristică situație pentru vezica neurogenă în pediatrie.

** Semnifică însă și golire vezicală incompletă, obstacol subvezical care trebuie îndepărtat urologic !

- *Anomalii ale direcției jetului.* Traduc, de obicei, prezența meatului uretral ectopic (hipospadias, epispadias).
- *Anomalii ale forței jetului* (jet fin sau întrerupt, picătură cu picătură). Se pot întîlni în :

— stenozele meatului urinar în poziția normală sau ectopică ;

— obstacolul subvezical, congenital sau cîștigat (uretrite, stricturi uretrale, litiaza uretrală, valvele de uretră posterioară, vezica neurogenă, compresiunile extrinseci asupra colului vezical sau uretrei).

Prezența în perioada neonatală a anomaliilor de forță a jetului urinar asociate cu glob vezical traduce obstrucția uretrală severă (cel mai frecvent valvele de uretră posterioară, diagnostic confirmat prin opacifierea retrogradă a uretrei după puncție suprapubiană).

### 1.6.6.12. RETENȚIA ACUTĂ DE URINĂ

Termenul definește defectul de golire a vezicii urinare.

*Clinic*, situațiile întîlnite în pediatrie sînt :

- *Retenția acută completă,* tradusă prin absența emisiei urinilor și prezența globului vezical (matitate suprapubiană pe linia mediană, la palpare masă abdominală de consistență elastică, sensibilă sau nu, la tușeu rectal tumefacție mediană renitentă).
- *Retenția incompletă și/sau cronică,* caracterizată prin persistența micțiunilor. Analiza tipului de micțiune diferențiază :

— micțiuni prin „prea plin", aspect de fals enurezis așa cum se întîlnește în obstrucția tractului urinar inferior ;

— micțiuni involuntare din vezica neurogenă, asociate cu reziduu vezical.

Diagnosticul etiologic trebuie să diferențieze :

1. *Cauzele neurologice* („vezica neurogenă", vezi capitolul), în care retenția de urină se asociază cu alte semne neurologice lezionale senzitive (anestezia zonei perineale), motorii (diplegie flască și poziții vicioase ale membrelor inferioare), sfincteriene (relaxarea sau atonia sfincterului anal percepută la tușeul rectal).

2. *Cauzele urologice,* particular de frecvente la sexul masculin, și care pot fi : a) cîștigate : infecții prostato-uretrale, litiază (rare), tumoră ; b) congenitale (frecvente) : obstrucțiile congenitale joase ale tractului urinar, valvele uretrale posterioare (cauza cea mai des întîlnită din acest grup), diverticulii obstructivi ai uretrei anterioare, polipii uretrei posterioare, hipertrofia de veru montanum (discutabilă), maladia de col vezical, malformațiile vezicale.

3. *Cauzele pelvine extraurinare.* Acestea produc tulburări în evacuarea vezicii urinare prin compresiune sau disfuncție vezico-urinară, mecanică sau neurogenă ! Din această categorie fac parte tumorile gonadice (predomină la fetițe).

*Investigațiile* vor fi orientate pentru toate cazurile etiologice mai sus amintite, absolut obligatorii fiind însă : examenul neurologic ; tușeul rectal ; ecografia abdominală ; cisto-uretrografia retrogradă după cateterism vezical ; cistometria ; endoscopia cisto-uretrală ; urografia intravenoasă ; mielografia în caz de suspiciune de compresiune medulară.

*Tratamentul simptomatic* (de urgență în retenția acută completă !) constă în : cateterism uretral la fetițe, cateterism suprapubian la băieți. *Tratamentul definitiv* este cel cauzal.

### 1.6.6.13. NECROZA PAPILARĂ

Termenul definește necroza ischemică a papilei și — frecvent — a zonei medulare învecinate. Este rară.

*Etiopatogenic* necroza papilară se realizează prin :

— ischemie renală (secundară șocului), în care centrul papilei, prost vascularizat, se necrozează ; vîrful și marginile papilei — mai bine vascularizate — sînt mai puțin interesate (sechelele necrozei papilare sînt reprezentate în aceste cazuri de cavitățile centro-papilare postnecrotice) ;

— tromboza venei renale, în care se bănuiește că ischemia arteriolară reflexă stă la baza necrozei papilare. Etiologia este diferită, în funcție de vîrsta de debut.

*Anatomopatologic,* la cazurile decedate, se observă necroză interesînd una sau mai multe papile, care — în formele cele mai grave — se asociază și cu focare de necroză tubulară sau corticală renală. Leziunile sînt, în general, bilaterale.

*Clinic* se disting două forme :

1. *Forma sugarului.* Complică de regulă deshidratările extracelulare severe asociate cu șoc antihidremic ; cel mai frecvent este vorba de îmbolnăviri diareice acute. Evoluția este multistadială.

În *faza inițială,* în care există semne de deshidratare extracelulară, sindrom septicemic, semne de șoc hipovolemic, semnul mai caracteristic este reprezentat de oligoanurie în general de scurtă durată (4—12 ore). Se poate produce însă și decesul în această fază oligoanurică, diagnosticul fiind stabilit post mortem.

*Faza secundară* survine după rehidratare, de obicei la 3—5 zile după debut și este caracterizată prin prezența *sindromului medulo-papilar :*

— poliurie cu densitate urinară scăzută (poate conduce la deshidratare acută secundară !) ;

— semne ale unui sindrom de pierdere de sare secundar (lipsă de răspuns la hormonii mineralocorticoizi !), natriureza/24 ore mult crescută, hiponatremie constantă, uneori simptomatică ;

— rinichi măriți de volum ;

— hipertensiune arterială, care poate fi complicată de tulburări neurologice, în special convulsii.

La aceste semne se pot asocia : hiperazotemia ; hiperkaliemia ; tulburări de acidifiere a urinii, acidoză metabolică ; proteinuria ; hematuria.

Faza secundară pune probleme terapeutice dificile, legate de dezechilibrele hidroelectrolitice și metabolice, uneori urgente, putînd evolua spre deces. În formele cu evoluție favorabilă, semnele sindromului medulo-papilar se atenuează și apoi dispar în interval scurt (4—8 zile).

*Faza de convalescență* este caracterizată prin persistența unui timp mai mult sau mai puțin îndelungat a tulburării funcției de concentrare a urinelor, uneori și ale funcției de acidifiere.

*Diagnosticul pozitiv* se bazează pe : a) circumstanțele de realizare ; b) tabloul clinic caracteristic ; c) datele paraclinice : prezența fragmentelor de papilă necrozată în urină; urografia endovenoasă (în primele săptămîni se remarcă o nefrogramă densă și prelungită la nivelul papilelor interesate; calicele au un aspect normal. În lunile următoare se instalează tabloul radiologic caracteristic de necroză papilară: (*a*) cavitățile centropapilare sînt umplute de substanță de contrast, care se golește lent; (*b*) imaginea cavității centropapilare este suprapusă pe calice, de care rămîne separată printr-o zonă subțire; (*c*) calicele corespunzătoare zonelor papilare distruse sînt lărgite, cu contur neregulat). Semnele radiologice sînt bilaterale în aproximativ 1/6 din cazuri.

*Diagnosticul diferențial* se face cu alte afecțiuni ale sugarului, care se manifestă cu oligoanurie: necroza tubulară acută; necroza corticală; tromboza venei renale; tromboza arterei renale sau embolia arterei renale (de notat însă că toate aceste afecțiuni se pot complica cu necroză papilară și că diagnosticul poate fi stabilit doar prin urografia endovenoasă la distanță de accident).

*Evoluția și prognosticul* sînt severe (decese în peste 1/3 din cazuri!). Sechelele în cazurile care supraviețuiesc sînt în funcție de gravitatea și extensia leziunilor și constau în: tulburări ale funcției de concentrare a urinilor, tulburări ale funcției de acidifiere a urinei, rinichi mic cu contururi neregulate și ectazie caliceală*. În cele aproximativ 1/6 de cazuri unilaterale, prognosticul funcțional este favorabil, în special dacă rinichiul opus se hipertrofiază.

*Tratamentul* este nespecific:

— menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic;

— menținerea echilibrului azotat și nutrițional.

2. *Forma neonatală*. Survine în circumstanțe etiologice diverse, care conduc la detresă neonatală severă și colaps (tabelul 1.44).

*Tabelul 1.44*

**Circumstanțe de apariție ale necrozei papilare la nou-născut**
(după M. Bourreau, modificat)

- *Sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului*
- *Șocul hemoragic neo-natal:*
    - — anemie antenatală severă prin transfuzie feto-maternă sau feto-fetală (sarcini gemelare);
    - — hemoragia retroplacentară;
    - — hemoragiile cordonale masive (coagulopatii cu manifestare precoce)
- *Șocul septic neonatal:* septicemiile neonatale, ITU neonatale
- *Șocul anhidremic neonatal:* îmbolnăviri diaretice acute severe
- *Tromboza venei renale*
- *Trombza sau embolia arterei renale*

Tabloul clinic este dominat de anurie, evoluția este, de obicei, mortală iar diagnosticul este stabilit în general la necropsie (afecțiunea este greu de diferențiat, la această vîrstă, de alte cauze de insuficiență renală acută).

---

* Diagnostic diferențial cu imaginea radiologică din pielonefrita cronică.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BETTEX M., KUFFER F., SCHÄRLI A. — "Précis de chirurgie infantile", p. 203—306, Hans Huber, Berne-Stuttgart-Vienne, 1977.
2. BOURREAU M. şi colab. — cap. „Néphrologie—Urologie — Voies génitales externes", în : R. Perelman (sub red.) „Pédiatrie pratique", vol. III, p. 3009—3010, Maloine S. A., Paris, 1980.
3. FEINBERG T. şi colab. — "Questions that worry children with extrophy", *Pediatrics*, 1974, 53, 242.
4. LEVITT S. B. — "Urology". In : Rudolph A. M. (ed.) "Pediatrics", 16 th edition, p. 1 327—1 350, A.C.C. New York, 1977.
5. VEREANU I., SOCOLESCU M., COBAN N., PESAMOSCA AL., ZAMFIR T., PUIU ST. — "Curs de chirurgie pediatrică", p. 116—138, Litografia IMF, Bucureşti, 1980.
6. WATERHOUSE K. — "Pediatric urology (special aspects)". In : Rubin M. I., Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology", p. 774—797, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
7. WILLIAMS D. I. — "Paediatric urology", Ed. Williams, D. I. Butterworth, London, 1968.

## 1.7. GLOMERULONEFRITELE ACUTE POSTINFECŢIOASE (GNAPI)*

### 1.7.1. DEFINIŢIE

GNAPI constituie un grup de nefropatii ale copilului caracterizate prin :

*a*) apariţia consecutivă unei infecţii acute, cu localizare cel mai des repiratorie superioară ;

*b*) debut brusc, manifestat prin hematurie deseori macroscopică ;

*c*) proteinurie ;

*d*) uneori edeme ;

*e*) uneori hipertensiune arterială sau sindrom nefrotic ;

*f*) uneori manifestări de insuficientă renală acută (oligoanurie, hiperkaliemie, retenţie azotată, acidoză metabolică).

Conform părerii majorităţii nefrologilor, GNAPI sînt considerate un sidrom plurietiologic şi posibil determinat prin mecanisme patogenice diverse, cu substrat histologic, lezional diferit, un tablou clinic relativ uniform, dar cu potenţial evolutiv şi prognostic diferit, în funcţie de tipul leziunii histopatologice.

### 1.7.2. ETIOLOGIE, CLASIFICARE ETIOLOGICĂ

Majoritatea GNAPI cu etiologie determinată sînt urmarea unor infecţii bacteriene în special streptococice. Există însă dovezi de realizare a unor tablouri similare în consecinţa unor infecţii produse de alţi germeni bacterieni decît streptococul, ca și de unele infecții virale (ECHO$_9$, virusul parotiditei epidemice, adenovirusuri, myxovirusuri) și rickettsiene.

---

* Unii autori (P. Royer şi colaboratorii, 14) preferă denumirea de GN „cu debut acut postinfecţios", pentru ca denumirea de „glomerulonefrită acută" să nu fie legată de evoluţia regresivă, benignă care nu este o caracteristică generală în acest grup.

Clasificarea etiologică a GNAPI este înfățișată în tabelul 1.45.

*Tabelul 1.45*

**Clasificarea etiologică a glomerulonefritelor acute postinfecțioase**

| | | |
|---|---|---|
| GLOMERULONEFRITE ACUTE POSTINFECȚIOASE | → — de etiologie bacteriană | → Glomerulonefrita difuză acută poststreptococică (50 → 94% la copil, P. Royer) |
| | | → Glomerulonefrite acute după infecții bacteriene nestreptococice: pneumococice, cu streptococ viridans, stafilococice etc. |
| | → — de etiologie virală* | după infecții cu ECHO$_9$, virusul parotiditei epidemice, adenovirusuri, myxovirusuri, virus Epstein-Barr etc. |
| | → — de etiologie rickettsiană** | |

* Frecvența reală a acestora nu este încă stabilită.
** Rare la copil.

## 1.7.3. MECANISME PATOGENICE

Modalitatea predominantă de realizare a GNA postinfecțioase la copil este reprezentată de producerea de complexe antigen/anticorp solubile, determinate de infecția cauzală („boli de complexe imune", Dixon, Michael, Vernier și Good). Asupra bolilor de complexe imune ne vom referi pe larg la GNA poststreptococică.

În ce privește alte modalități de realizare ale inflamației glomerurale, deși există dovezi de depunere de material imun în glomerulii obținuți prin puncție biopsic renală și în alte GNA postinfecțioase decît cele streptococice, mecanismele exacte de producere rămîn obscure.

## 1.7.4. TABLOU CLINIC ȘI BIOLOGIC

Studiile efectuate asupra unui mare număr de nefropatii glomerulare acute postinfecțioase demonstrează trei modalități clinico-evolutive particulare:

### 1.7.4.1. FORMA CURABILĂ CU DEBUT ACUT

Corespunde din punct de vedere histologic unei glomerulite endocapilare difuze (vezi mai jos). Exemplul tipic este reprezentat de GNA poststreptococică.

Caracteristicile esenţiale ale acestei forme sînt :

*a*) benignitatea în general a perioadei de stare (formele oligoanurice, cu IRA sînt o raritate şi durata fazei oligoanurice este scurtă, nedepăşind în general o săptămînă ; sindroamele majore : hematuria macroscopică, hipertensiunea arterială şi semnele de supraîncărcare cardiovasculară, sindromul de retenţie azotată (durează, în general, 10—14 zile de la debutul GNA poststreptococice) ;

*b*) ca mecanism de producere, sînt boli de complexe imune, evidenţiate prin hipocomplementemia apărută precoce în cursul evoluţiei, însă rapid reversibilă (după 3 — maximum 6 săptămîni de la debutul bolii, titrul complementului seric revine la normal). La nivelul glomerulului se evidenţiază depozite granulare, dispuse subepitelial de-a lungul membranei bazale glomerulare, care la imunofluorescenţă se dovedesc a fi formate din material imun (antigene streptococice, imunoglobuline G, complement seric — $B_1C$ globulină) ;

*c*) evoluţia este benignă, autolimitată, vindecarea deplină afirmîndu-se în marea majoritate a cazurilor la cel tîrziu 1 an de la debutul bolii ; rarele cazuri care prezintă hematurie microscopică sau proteinurie reziduală după acest interval, se dovedesc — din punct de vedere clinic, biologic şi histologic — a fi „vindecări cu defect“ (sechele, leziuni fără aspect evolutiv ulterior).

Vom analiza ulterior, detaliat, GNA poststreptococică.

#### 1.7.4.2. FORMA CU DEBUT ACUT ŞI EVOLUŢIE CRONICĂ

Corespunde din punct de vedere histologic glomerulitelor difuz proliferative, endo- şi extracapilare cu „semnilune epiteliale“ *(crescents)* focale şi glomerulitei membranoproliferative lobulare. Etiologia este neprecizată în marea majoritate a cazurilor, deşi au un debut postinfecţios. Apariţia după o infecţie respiratorie sau cutanată streptococică este — cel puţin la copil — o raritate.

Caracteristicile acestei forme sînt :

a) tabloul clinic de sindrom nefrotic „impur“ (vezi capitolul de sindrom nefrotic) ;

b) hipocomplementemia prezentă la un număr redus de cazuri (în glomerulitele membrano-proliferative lobulare), dar scăderea complementului seric este persistentă !

c) evoluţia spre vindecare se observă la un număr redus de bolnavi, după intervale ce pot ajunge pînă la 14—18 luni de la debut. Şi în formele raportate ca vindecate, evoluţia trebuie urmărită timp îndelungat, putînd exista progresiuni latente spre insuficienţă renală cronică după intervale surprinzător de lungi (P. Royer şi colab.).

### 1.7.4.3. FORMA CU DEBUT ACUT ŞI INSUFICIENŢĂ RENALĂ RAPID PROGRESIVĂ

Are ca substrat histopatologic o glomerulită difuză endo- şi extracapilară, cu formare difuză de semilune epiteliale *(crescents)*. Etiologia streptococică este demonstrată rareori, şi atunci neconvingător. În cea mai mare parte a cazurilor etiologia puseului infecţios iniţial este necunoscută.

Caracteristicile definitorii ale acestei forme sînt :

*a)* tabloul clinic de sindrom nefrotic impur (cu hematurie macroscopică, hipertensiune arterială, insuficienţă renală severă şi durabilă îndată după debut, instalată *d'emblée* în majoritatea cazurilor) ;

*b)* sindromul nefrotic are o evoluţie particular de prelungită (în majoritatea cazurilor este prezent de la debut şi pînă la deces ; în cazuri mai rare este tranzitoriu, dar de asemenea cu evoluţie de lungă durată de circa 6—8 luni de la debut). O altă caracterstică a sindromului nefrotic este discrepanţa dintre intensitatea semnelor biologice (proteinurie, hipoproteinemie şi disproteinemie, hiperlipemie şi hipercolesterolemie) şi edemele care sînt uşoare sau moderate ;

*c)* evoluţia este particular de malignă, în marea majoritate a cazurilor în „uremie terminală" (vezi insuficienţa renală cronică) şi hipertensiune arterială severă într-un interval mai mic de 15 luni de la debutul bolii !

*Tabelul 1.46* înfăţişează caracterele distinctive ale formelor clinico-evolutive din GNAPI.

## 1.7.5. ASPECTE HISTOPATOLOGICE

Conform concepţiei nefrologice actuale, termenul de GNAPI este lipsit de specificitate ; studiile histopatologice demonstrează — în prezenţa unei simptomatologii similare, relativ uniforme în faza acută a acestor boli — existenţa mai multor forme histopatologice. Evoluţia şi prognosticul se corelează în mod satisfăcător cu leziunile histologice şi nu atît cu tabloul clinico-biologic iniţial.

Formele histologice de GNAPI la copil sînt :

### 1.7.5.1. GLOMERULITA PROLIFERATIV-EXSUDATIVĂ ENDOCAPILARĂ DIFUZĂ ①

Corespunde totdeauna formelor clinice cu evoluţie spre vindecare. Ca etiologie, este cel mai des realizată de GNA poststreptococică. Din punct de vedere imunologic, corespunde bolilor de complexe imune. Leziunile interesează toţi glomerulii — deşi, nu în aceeaşi măsură ca inten-

Tabelul 1.46

**Caracteristicile distinctive ale formelor clinico-evolutive de GNA postinfecţioasă la copil**
(după P. Royer şi colab., G. M. Arneil)

| *Forma clinico-evolutivă Caracteristici* | *Forma cu evoluţie autolimitată (curabilă)* | *Forma cu debut acut şi evoluţie persistentă (cronică)* | *Forma cu debut acut şi evoluţie rapid progresivă spre insuficienţă renală cronică* |
|---|---|---|---|
| *1* | *2* | *3* | *4* |
| ETIOLOGIE | Poststreptococică (predominant).<br>Infecţii stafilococice (rar, exemplu: nefrita de *shunt*).<br>Infecţii pneumococice (pneumonie, otită ş.a.).<br>Unele infecţii virale (ECHO$_9$, varicelă, parotidită epidemică ş.a.). | Neprecizată în majoritatea cazurilor.<br>Etiologia poststreptococică excepţional demonstrată la copil. | Neprecizată în majoritatea cazurilor.<br>În rare cazuri etiologie poststreptococică (forme „maligne" de GNA poststreptococică). |
| PATOGENIE | Boală de complexe imune circulante. | Necunoscută.<br>(Boală de complexe imune cu antigen încă neprecizat ?). | Necunoscută.<br>(Boală de complexe imune circulante ? Boală prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară ?)<br>Depozitarea de fibrină între celulele epiteliale şi în spaţiul subcapsular apare a fi necesară formării de semilune epiteliale *(crescents)*. |
| TABLOU CLINIC | Benignitate, în general a fazei acute (forme oligoanurice rare, durata perioadei de oligoanurie depăşeşte rareori 7 zile).<br>În faza acută (perioada de stare): hematurie macroscopică, sindrom edematos (±, rareori edeme nefrotice, niciodată masive), HTA, semne de supraîncărcare cardiovasculară | *GN extracapilară cu formare focală de semilune epiteliale:*<br>— oligoanurie iniţială de scurtă durată;<br>— frecvent hematurie macroscopică;<br>— sindrom nefrotic (impur !) în marea majoritate a cazurilor la debut şi tranzitoriu.<br>— HTA peste 1 lună de la debut. | Insuficienţa renală acută de la debut severă şi durabilă (14 zile – 1 lună !).<br>HTA prezentă iniţial, persistentă în majoritatea cazurilor pînă la stadiul de insuficienţă renală cronică terminală<br>Hematurie frecvent macroscopică. |

Tabelul 1.46 (continuare)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
|  | Rareori semne neurologice (convulsii, tulburări de vedere, comă, semne de hipertensiune intracraniană prin ECA). Durata fazei acute: 10–14 zile în medie. | *GN membranoproliferativă :*<br>— insuficiența renală acută inițial, în general puțin severă și tranzitorie (normalizare în maximum 1 lună);<br>— HTA moderată, rareori persistînd peste 1 lună de la debut;<br>— hematurie macroscopică;<br>— sindrom nefrotic (impur!), sever, inițial, sau mai caracteristic secundar, apărînd la 1–6 luni, chiar la 10 luni de la debut! | Sindrom nefrotic impur, prezent de la debut sau succedînd perioadei oligoanurice inițiale, cu evoluție prelungită (6–8 luni, sau fără remisiune, pînă la deces). Se traduce în special prin semne biologice, edemele nefiind importante.<br>În mod caracteristic, sindromul nefrotic dispare în fazele tardive ale insuficienței renale cronice (Habib și colab.). |
| TABLOU BIOLOGIC | Sindrom de retenție azotată (obișnuit moderat), nedepășind, în general, durata fazei acute.<br>Hipocomplementemie precoce, revine la normal în maximum 3–6 săptămîni de la debutul bolii.<br>Frecvent, semne de infecție streptococică recentă (examene bacteriologice, ASLO, ASK, anti-DN-aza B etc.).<br>Probele funcționale glomerulare, scăzute în perioada de stare, sînt rapid reversibile (6–8 săptămîni de la debut maximum).<br>Modificările urinare (proteinurie ±, hematurie, cilindri eritrocitari, hialini și granuloși), dispar în 70% din cazuri după 6–8 săptămîni de la debut. | Sindrom de retenție azotată moderat, prelungit, uneori în absența oligoanuriei (GN extracapilară cu formare focală de semilune epiteliale).<br>Hipocomplementemie rareori prezentă în faza acută și atunci cînd există evoluează prelungit (GN membranoproliferativă).<br>Nu se evidențiază semne biologice de infecție streptococică recentă.<br>Proteinurie în general importantă, prelungită.<br>Hematurie microscopică (macroscopică cu ocazia unor infecții intercurente!) prelungită.<br>Probele funcționale renale scăzute după perioada de stare (faza acută), mult timp însă în limite acceptabile. | Sindrom de retenție azotată prelungit.<br>Sindrom nefrotic, biologic (hipo- și disproteinemie, hiperlipemie, hipercolesterolemie).<br>Complement seric normal.<br>Semne de infecție streptococică recentă, excepțional de rar.<br>Hematurie persistentă.<br>Proteinurie importantă (în general peste 1 g/l la un număr important de bolnavi).<br>Probele funcționale renale se deteriorează rapid.<br>Produșii de degradare ai fibrinogenului se evidențiază constant în sîngele și urina bolnavului. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| EVOLUȚIE | Benignă, autolimitată.<br>Vindecarea deplină* (clinic și biologic) se afirmă în marea majoritate a cazurilor în cel mai tîrziu 1 an de la debutul bolii.<br>5—10% din cazuri pot prezenta vindecare cu „defect"* (hematurie sau proteinurie reziduală).<br>Recăderile** și reîmbolnăvirile*** (excepțional de rare) nu modifică tendința generală evolutivă. Ultimele sînt legate de reinfecții streptococice cu tulpini nefritigene. | La un număr redus de bolnavi vindecare după intervale prelungite de evoluție (14—18 luni de la debut); unele forme pot evolua latent spre insuficiență renală cronică după intervale surprinzător de lungi de aparentă vindecare! (GN extracapilară cu formare focală de semilune epiteliale).<br>În marea majoritate a cazurilor evoluție lent progresivă — pe durata a ani de zile — spre insuficiență renală cronică. | Nefavorabilă, rapid progresivă spre insuficiență renală ireversibilă (sinonime: *rapidly progressive glomerulonephritis*, glomerulonefrită subacută).<br>Deces în marea majoritate a cazurilor în stadiul de insuficiență renală cronică terminală și cu HTA severă într-un interval mai scurt de 15 luni de la debut! |
| TABLOU HISTOPATOLOGIC | PBR nu este necesară de rutină!<br>*Microscopie optică:* glomerulită difuză proliferativ-exsudativă endocapilară.<br>*Microscopie electronică:* prezența de depozite granulare de material dens pe versantul subepitelial al membranei bazale glomerulare.<br>*Examenul în imunofluorescență:* depundere de IgG și $C_3$ la nivelul depozitelor dense granulare.<br>*Evoluție histologică* spre vindecare în 1 — maximum 3 — ani de la debut, trecînd prin faza de proliferare mezangială (celulară și matriceală). | PBR este deseori impusă de evoluție (vezi tabelul 1.47).<br>*Microscopie optică:* glomerulonefrită proliferativă extracapilară cu formare focală de semilune epiteliale (*crescents*, tip 1 sau 2; glomerulită membrano-proliferativă sau glomerulită nodulară.<br>*Microscopie electronică:* depozite dense subendoteliale sau în cuprinsul membranei bazale; uneori membrana bazală de aspect normal.<br>*Examenul în imunofluorescență:* depozite variate de imunoglobuline și complement, properdină. | PBR este impusă de evoluție (vezi tabelul 1.47).<br>*Microscopie optică:* glomerulită proliferativă difuză endo- și extracapilară, cu formare extensivă de semilune epiteliale.<br>*Microscopie electronică:* membrana bazală nemodificată.<br>*Examenul în imunofluorescență:* aspecte variate: depozit linear fin de IgG și complement pe versantul endotelial al membranei bazale; acumulare granulară de IgG și complement; examen negativ.<br>Se remarcă prezența de fibrină în unii glomeruli, în special printre celulele epiteliale proliferate și în spațiul Bowmann. |

*Tabelul 1.46* (continuare)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| | | *Evoluție histologică:* în general lent progresivă, spre distrucție glomerulară progresivă (scleroză glomerulară extensivă), infiltrație interstițială limfoplasmocitară, atrofie tubulară. | *Evoluție histologică:* se face spre fibroză glomerulară extensivă, creșterea marcată a matricei mezangiale. Fibroza glomerulară avansată se instalează foarte rapid (în cîteva săptămîni!). |
| PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT | Tratament antiinfecțios.<br>Tratament al complicațiilor majore în perioada de stare (insuficiență renală acută, HTA, supraîncărcare cardiovasculară, sindrom neurologic).<br>Măsuri igienodietetice. | Tratamentul complicațiilor majore în perioada de stare (insuficiența renală acută, HTA, supraîncărcare cardiovasculară, sindrom neurologic).<br>Măsuri igienodietetice.<br>Tratamentul insuficienței renale cronice o dată instalată.<br>Corticoterapia prelungită ar realiza stabilizarea evoluției în unele forme (GN membranoproliferativă). | Tratamentul complicațiilor amenințătoare de viață în faza acută (și îndeosebi a insuficienței renale acute!).<br>Măsuri igienodietetice.<br>Tratamentul anticoagulant (heparina), în faza acută, obține unele rezultate în formele oligoanurice, în ceea ce privește reluarea funcționalității renale; prognosticul la distanță este însă neinfluențat.<br>Tratamentul insuficienței renale cronice o dată instalată. |

---

* Vezi criteriile la descrierea GNA poststreptococică.

** Recădere *(relapse)*: reapariția sindroamelor din perioada de stare (hematurie macroscopică, edeme, HTA etc.) înainte de afirmarea vindecării.

*** Reîmbolnăvire *(second attack)*: reapariția GNA poststreptococică la un copil avînd în antecedente o altă GNA vindecată.

sitate — și în același glomerul toate ansele capilare (este o glomerulită difuză) (fig. 1.66).

În mod caracteristic, se constată proliferarea celulelor mezangiale și creșterea matricei mezangiale. Ghemul capilar este tumefiat, umplînd spațiul Bowman ; acest aspect se datorește proliferării celulelor endoteliale și infiltrației cu polimorfonucleare, care sînt aglomerate și în lumenul capilar (este o glomerulită difuză proliferativ-exsudativă).

Capilarele glomerulare sînt obstruate cu microtrombi, ceea ce dovedește participarea coagulării intravasculare în patogenia leziunilor.

Membrana bazală glomerulară apare normală în microscopia optică ; la studiile în microscopia electronică se evidențiază prezența de depozite granulare, neregulate, pe versantul subepitelial al membranei bazale.

În spațiul Bowman și în lumenul tubular există eritrocite și leucocite ; se notează prezența de cilindri hialini, eritocitari și granuloși în lumenul tubular.

Studiile în imunofluorescență au dovedit prezența IgG, $C_3$ ($B_1$ C globulina) și AG streptococice la nivelul depozitelor dense subepiteliale.

În formele cu evoluție gravă există proliferare epitelială cu edificarea de semilune epiteliale *(crescents)* și necroză glomerulară cu fibroză sau hialinizare secundară. În imunofluorescență se demonstrează depozitarea de fibrină la nivelul celulelor epiteliale proliferate (ca de altfel și între celulele endoteliale și mezangiale proliferate în toate formele de glomerulită proliferativ-exsudativă endocapilară difuză).

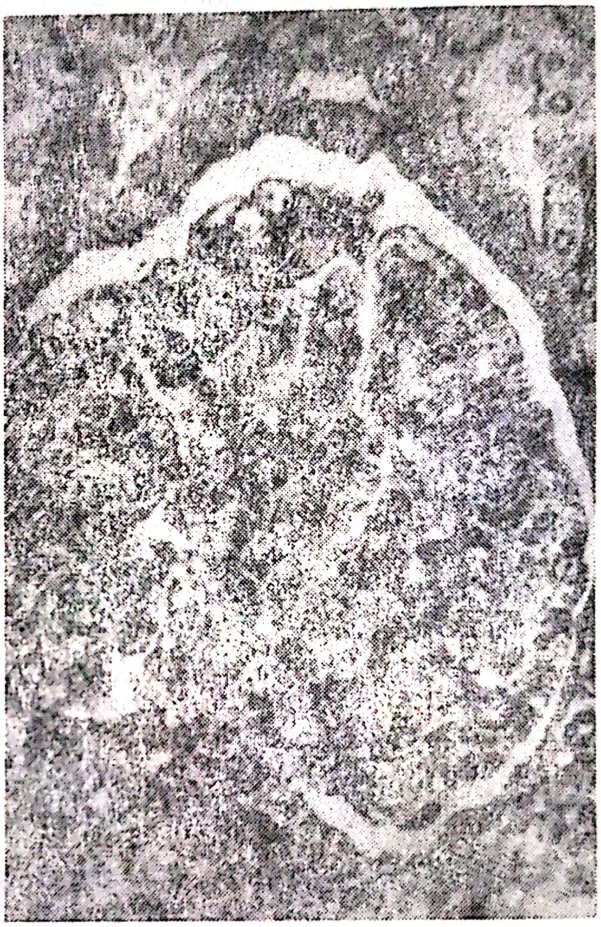


*Fig. 1.66.* Glomerulonefrită acută poststreptococică (microscopie optică × 250). Lobulii glomerulari sînt tumefiați, hipercelulari, cu puține anse capilare permeabile.

În afara GNA poststreptococice, leziuni histopatologice asemănătoare s-au descris în : glomerulonefrita din *shunt*-ul ventriculocav infectat (cu etiologie stafilococică), în glomerulonefrita din faza acută a pneumoniei și otitei pneumococice, în unele infecții stafilococice, în infecțiile cu *Plasmodium malariae* și *Plasmodium falciparum*, ca și în luesul secundar și unele infecții virale (hepatita acută !).

Imaginea histologică este în marea parte a cazurilor reversibilă într-un interval cuprins în general între 2 luni — 1 an de la debut (în mod excepţional 2—3 ani); ultima care dispare este proliferarea mezangială.

### 1.7.5.2. GLOMERULITA PROLIFERATIVĂ ENDO- ŞI EXTRACAPILARĂ CU FORMARE FOCALĂ DE SEMILUNE EPITELIALE

②

Din punct de vedere al corelaţiei cu tabloul clinico-evolutiv, corespunde totdeauna formelor cu debut acut şi evoluţie cronică.

Etiologia streptococică nu este demonstrată.

Leziunile sînt focale, descriindu-se două tipuri histologice:

a) tipul I, în care există sub 30% glomeruli atinşi;

b) tipul II, în care procentajul glomerulilor atinşi, variază între 30—80%.

La microscopia optică se notează:

— proliferare mezangială;

— proliferare epitelială (extracapilară) evidenţiată aproape întotdeauna în segmentele cele mai lezate ale ghemului capilar;

— la nivelul zonelor cu proliferare epitelială se întîlnesc sinechii între ghemul capilar şi capsula Bowman („semilune epiteliale", *crescents)*;

— leziuni de scleroză segmentară a ghemului capilar.

Electronomicroscopic, membrana bazală poate fi normală sau poate prezenta îngroşări neregulate, cu depozite dense.

În imunofluorescenţă se descrie depozitarea variată de imunoglobuline şi/sau complement pe membrana bazală; nu s-a reuşit identificarea unui antigen responsabil.

Evoluţia leziunilor este progresivă, spre distrucţie glomerulară progresivă.

### 1.7.5.3. GLOMERULITA ENDO- ŞI EXTRACAPILARĂ DIFUZĂ CU FORMARE DIFUZĂ DE SEMILUNE EPITELIALE

③

Este leziunea tipic întîlnită în GN cu debut acut şi evoluţie rapid progresivă (*rapidly progressive glomerulonephritis*, „glomerulonefrita subacută" din vechile clasificări). Iniţial leziunile pot fi focale, dar devin rapid difuze.

În microscopia optică, proliferarea endotelială, acumularea de polimorfonucleare, necroza lobulară sau proliferarea mezangială întîlnite în celelalte forme lipsesc sau sînt minime. Aspectul histopatologic este dominat de proliferarea extensivă epitelială, cu formare de semilune epiteliale voluminoase şi circumferenţiale, care evoluează rapid spre cicatrice fibroasă. Semilunele epiteliale *(crescents)* oblitereaza practic spaţiul subcapsular.

La studiile electronomicroscopice membrana bazală nu apare modificată.

În imunofluorescenţă, tabloul este divers:

— în unele cazuri se notează existenţa unui depozit linear, fin de gammaglobuline (uneori şi de complement) pe versantul endotelial al membranei bazale capilare (se poate nota un depozit similar și de-a lungul capsulei Bowman și/sau membranei bazale tubulare).

Acestea corespund din punct de vedere patogenic formelor realizate prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară ;

— în alte cazuri există acumulare granulară de IgG și complement, sugerînd o patogenie prin complexe imune ;

— se notează prezența de depozite de fibrină în unii glomeruli, în special printre celulele epiteliale proliferate ; există dovezi experimentale că depozitarea de fibrină în și între celulele epiteliale, ca și în spațiul Bowman este necesară formării de semilune epiteliale, care poate fi prevenită prin administrarea de anticoagulante ;

— în fine, în multe cazuri examenul în imunoflorescență este negativ.

Evoluția leziunilor se face spre fibroză glomerulară extensivă, cu creștere marcată a matricei mezangiale ; fibroza glomerulară avansată se instalează foarte rapid (în cîteva săptămîni !) ; în evoluție, se mai notează și prezența de leziuni de arterită necrozantă, interesînd arterele mici sau mijlocii renale, ca și inflamație interstițială, infiltratul inflamator fiind predominant limfoplasmocitar.

Tabloul histopatologic de glomerulită endo- și extracapilară difuză cu formare difuză de semilune epiteliale, în afara sindromului Goodpasture, are rareori o individualitate etiopatogenică. Este rareori întîlnit în GNA poststreptococice. Referitor la această etiologie este interesant de subliniat că Markowitz și Lange găsesc determinanți antigenici asemănători între unele tulpini de streptococ β hemolitic din grupul A și membrana bazală glomerulară !

Etiologia streptococică a glomerulopatiei prin anticorpi antimembrană bazală este însă la ora actuală pur speculativă.

### 1.7.5.4. GLOMERULITA MEMBRANOPROLIFERATIVĂ

(4)

Se întîlnește în GN cu debut acut și evoluție cronică. Leziunile sînt difuze.

În microscopia optică se notează : proliferare mezangială, creșterea matricei mezangiale ; proliferare endotelială sau epitelială minimă sau absentă ; elementul esențial este reprezentat de îngroșarea membranei bazale glomerulare sau de duplicarea acesteia, ducînd la îngroșarea pereților capilarelor glomerulare.

În microscopia electronică, se evidențiază la nivelul membranei bazale depozite dense sau depozite subendoteliale.

Studiile în imunoflorescență demonstrează prezența la nivelul depozitelor dense subendoteliale sau din cuprinsul membranei bazale glomerulare prezența de IgG, $B_1C$ globulină și properdină.

O variantă a acestui tip histologic este reprezentată de *glomerulita lobulară,* care are un aspect histologic similar, dar se individualizează prin prezența sclerozei nodulare mezangiale.

Evoluția leziunilor este lent progresivă, în stadiile finale notîndu-se scleroză glomerulară extensivă, infiltrație interstițială limfoplasmocitară, atrofie tubulară.

*Etiologic*, nu a fost descris pînă în prezent nici un caz de GNA poststreptococică care să aibă un asemenea tablou histopatologic. Pare să fie realizată în cadrul unor boli de complexe imune circulante în care prezența complexelor antigen-anticorp în circulație este de lungă durată : unele aspecte similare au fost descrise în boala serului cronică la iepuri și în cazurile cu AgHBs/AC anti HBs, persistente după hepatita posttransfuzională. În aceste forme se realizează o glomerulonefrită cronică cu hipocomplementemie, în care complementul seric este activat în special pe calea alternativă.

## 1.7.6. EVOLUȚIA NATURALĂ

Și din punct de vedere al evoluției, GNAPI alcătuiesc un grup heterogen. În marea majoritate, au o evoluție spre vindecare completă, în mai puțin de 12 luni de la debutul bolii (în unele cazuri după cîteva săptămîni). O categorie restrînsă evoluează rapid către insuficiență renală cronică și deces în uremie terminală, în interval mediu de 12—18 luni de la debut. În fine, un al treilea grup evoluează cronic, cu perioade de agravare și remisiune, caracteristica generală constituind-o distrucția nefronică lentă, ireversibilă.

În general, în fața unui caz particular de GNAPI este greu de apreciat care va fi evoluția ulterioară ; aceasta impune dispensarizarea prelungită a bolnavilor și — în situațiile în care datele clinice și biologice sînt insuficiente pentru o apreciere corectă — este recomandabil examenul histopatologic, care aduce date mai sigure în sensul corelației cu evoluția — (vezi tabelul 1.47).

*Tabelul 1.47*

**Indicațiile efectuării puncției biopsie renală (PBR) în glomerulonefritele cu debut acut postinfecțios la copil**

(după P. Royer și colab., 1975) (14)

1) Anurie prelungită, peste 1 săptămînă de la debut ; persistența unei insuficiențe renale (FGR $< 60$ ml/1,73 m$^2$/min, valori ale creatininei serice peste 1,5 mg%) timp de peste 1 lună de la debut.
2) Persistența unui sindrom nefrotic dincolo de prima lună de la debut și — în special — apariția sa tardivă.
3) Persistența hipertensiunii arteriale peste 15 zile de la debut (după instalarea diurezei, dispariția retenției hidrosaline și a supraîncărcării cardiovasculare).
4) Hipocomplementemie persistînd peste 2 luni de la debut.
5) Persistența unei proteinurii superioare a 1 g/24 ore peste 6—12 luni de evoluție și a unei hematurii microscopice peste 12—18 luni de la debut ; reapariția hematuriei macroscopice la distanță de debut !

## 1.7.7. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

Posibilitățile terapeutice în GNAPI sînt — în prezent — destul de limitate. Din fericire, evoluția naturală a majorității cazurilor este spre vindecare deplină, măsurile terapeutice urmărind favorizarea acestei evoluții. De asemenea, în perioada de stare, tabloul clinicobiologic este dominat de prezența unor complicații grave, amenințătoare de viață, care trebuie recunoscute și tratate prompt. În fine, în cazurile cu evoluție nefavorabilă (rapid progresivă sau cronică) se fac încercări în prezent de a ameliora prognosticul sau măcar de a încetini evoluția, pornind de la unele aspecte patogenice (terapia anticoagulantă și agenții antiagregare plachetară, corticoterapia și terapia imunosupresivă). Beneficiul acestor măsuri de terapie patogenică este încă departe de a fi bine precizat în prezent.

Vom analiza principiile generale ale terapiei GNAPI, urmînd ca discuția pe larg a unor măsuri să fie prezentată în capitolele consacrate GNA poststreptococice, insuficienței renale acute și insuficienței renale cronice.

### 1.7.7.1. MĂSURI IGIENODIETETICE

În faza acută a GNAPI, în care fiziopatologic suprafața glomerulară funcțională este redusă și există tendința de retenție a produșilor de catabolism azotat, a $H^+$, a ionilor de $Na^+$ și $K^+$, dieta își propune :

*a*) asigurarea unui minimum caloric zilnic de aproximativ 800 Kcal/$m^2$ sub forma glucidelor și lipidelor, pentru a împiedica hipercatabolismul proteinelor endogene ;

*b*) restricție de proteine ;

*c*) restricție absolută de sodiu ;

*d*) aport de apă corespunzător pierderilor extrarenale și diurezei zilei precedente (în general : 300—500 ml apă/$m^2$/24 h + diureza zilei precedente ; valorile cele mai mici sînt pentru formele anurice) ; balanța apei în faza acută trebuie să fie ușor negativă ;

*e*) îndepărtarea din alimentație a produselor bogate în $K^+$.

Pe măsura restabilirii funcției renale și a reluării diurezei, dieta se îmbogățește treptat cu proteine (inițial vegetale, apoi animale), cu valoare biologică înaltă ; regimurile prelungit hipoproteice, care perturbă starea de nutriție și creșterea normală, sînt astăzi contraindicate în nefrologia pediatrică, chiar în insuficiența renală cronică avansată, unde se preferă un regim alimentar care să mențină creșterea, în asociere cu programul de hemodializă cronică.

Concomitent, se reintroduc progresiv în dietă alimentele care conțin $K^+$, $Na^+$ ; aportul de apă va fi reglat, în mod normal, de sete deîndată ce diureza revine la normal.

În formele care evoluează spre insuficiență renală cronică principiile dietei sînt cele expuse la capitolul respectiv.

O importanță deosebită o are și stabilirea regimului de activitate : repausul are o acțiune sanogenetică importantă la copil. Pe de altă parte, necesitățile respectării psihicului copilului impun reluarea progresivă a activității îndată ce starea clinică o permite (o dată ce au dispărut dintre semnele prezente în perioada de stare : semnele de retenție hidrosalină și supraîncărcare cardiovasculară, HTA, oliguria, hematuria macroscopică, semnele de retenție azotată). Cel mai bun indiciu al adecvării activității prescrise îl constituie comportamentul clinic, examenul urinei și situația funcționalității renale apreciate în fiecare caz în parte. În formele cu evoluție spre insuficiență renală cronică, principiile stabilirii regimului de activitate sînt expuse la capitolul respectiv.

### 1.7.7.2. TRATAMENT ANTIINFECȚIOS

Dat fiind faptul că majoritatea GNAPI sînt determinate de prezența în circulație a complexelor imune, tratamentul infecției responsabile constituie o măsură logică. În cazul GNAPI survenind după infecții bacteriene, tratamentul antibiotic și, eventual, chirurgical corect al focarelor de infecție dovedite se impune.

Trebuie să arătăm însă că există dificultăți în diagnosticul bacteriologic al infecției responsabile ca și faptul că GNAPI sînt complicații tardive, în care evoluția focarului primar poate să se fi stins deja prin intervenția mecanismelor naturale de apărare.

De aceea decizia de a practica un tratament antiinfecțios va fi luată apreciind complex, clinic și bacteriologic, fiecare caz în parte.

Există de asemenea, dovezi sigure că tratamentul infecțiilor cu evoluție cronică influențează favorabil evoluția GN persistente survenite ca o complicație a acestora (exemplu : în *nefrita de shunt,* îndepărtarea și înlocuirea derivației ventriculare infectate și tratamentul antibiotic adecvat opresc evoluția procesului inflamator glomerular).

Mai puțin bine precizată este în prezent atitudinea în ceea ce privește :

*a*) necesitatea unei profilaxii antibiotice prelungite a reinfecțiilor, de tipul aceleia practicate în RAA. Dată fiind însă evoluția benignă a marii majorități a GNAPI la copil, faptul că reinfecțiile streptococice se produc rareori cu o tulpină nefritigenă în GNA poststreptococică și că apariția unei „recăderi“ a nefritei nu modifică prognosticul în această boală, autorii sînt de acord că o asemenea profilaxie apare nejustificată în prezent. Nu există indicații de profilaxie antibiotică prelungită nici în cazul GNAPI de altă etiologie decît cea streptococică ;

b) utilitatea îndepărtării chirurgicale a amigdalelor cronic hipertrofiate, dată fiind frecvența „porții respiratorii de intrare“ a germenului în majoritatea GNAPI la copil. Amigdalectomia apare indicată numai cînd tonsilele sînt apreciate a constitui focare cronice de infecție (ceea ce în practică poate fi deosebit de greu de afirmat !), iar momentul intervenției este indicat după minimum 3—6 luni de la debutul nefritei.

### 1.7.7.3. TERAPIA COMPLICAȚIILOR MAJORE SURVENITE ÎN FAZA ACUTĂ A BOLII

Se adresează în principal sindroamelor „amenințătoare de viață“. O discuție asupra acestora este prilejuită de capitolele GNA poststreptococică și insuficiența renală acută. Menționăm aici doar că trebuie urmărită prezența și trebuie instituite măsurile profilactice și terapeutice corespunzătoare ale următoarelor complicații majore :

a) dezechilibrele hidroelectrolitice (retenția de $Na^+$ și $H_2O$ importantă, hiponatremia „de diluție“, hiperpotasemia) ;

b) supraîncărcarea cardiovasculară ;

c) hipertensiunea arterială severă ;

d) insuficiența renală acută ;

e) manifestările neurologice (ECA prilejuind apariția tulburărilor de conștiență și convulsiilor).

### 1.7.7.4. MĂSURI PATOGENICE DE TRATAMENT

Mai buna cunoaștere a mecanismelor patogenice a GNAPI a prilejuit încercarea, în ultimul timp, a unor mijloace terapeutice care să vizeze patogenia bolilor cuprinse în acest grup. Trebuie să menționăm că numeroase necunoscute persistă încă în ceea ce privește detaliul patogeniei GNAPI ; pe de altă parte, extrapolarea studiu experimental — nefrologie clinică nu a dus la rezultate totdeauna paralele.

Din grupul medicației patogenice fac parte :

a) **Terapia anticoagulantă.** Se bazează pe existența a numeroase dovezi histopatologice că procesele de coagulare intravasculară localizată în vasele renale intervin în patogenia bolii ; experimental producerea bolii și a leziunilor histologice specifice a fost împiedicată sau mult atenuată în nefropatiile prin complexe imune, dacă animalul de experiență primea (anterior sau concomitent !) anticoagulante.

În practica nefrologică s-au utilizat : heparina și agenții antiagregare plachetară (de tipul dipiridamolului, Persantin $^{R)}$. Rezultatele obținute nu au fost cele scontate, poate și datorită faptului că în momentul debutului bolii la om microtrombozele vasculare sînt deja constituite și se poate împiedica cel mult extinderea lor.

Indicațiile majore rămîn în prezent formele „maligne“ de GNAPI, caracterizate prin prezența la debut a unor manifestări severe de insuficiență renală acută în care heparinoterapia, alături de măsurile de tratament conservator ale insuficienței renale acute au îmbunătățit prognosticul în faza acută a bolii. Dozele și schema de terapie sînt cele folosite în tratamentul CID. Nu se cunoaște însă în prezent un avantaj asupra evoluției tardive a acestor forme, întrucît heparinoterapia nu oprește evoluția rapid progresivă a lor spre insuficiența renală cronică. Pe de altă parte, riscurile accidentelor secundare sînt redutabile în caz de insuficiență renală acută la copil. De altfel, acțiunea heparinei este complexă în GNAPI (efect anticomplementar, antiinflamator etc.).

Agenții antiagregare trombocitară rămîn un mijloc terapeutic secundar, în aceleași cazuri.

b) **Terapia imunosupresivă.** Deși, teoretic, imunosupresia ar aduce rezultate terapeutice favorabile în aceste boli de complexe imune, datele clinice nu sprijină aceeași concluzie. S-a încercat folosirea imunosupresoarelor (corticoterapie, imuran, ciclofosfamidă, 6-mercaptopurină) în diverse forme de glomerulopatii postinfecțioase cu evoluție rapid-progresivă sau cronică, fără ca rezultatele finale să fie concludente (împiedicarea evoluției maligne, stabilizarea evoluției în formele cronice, prelungirea duratei de viață pînă în momentul instalării insuficienței renale cronice terminale). În plus, folosirea lor este legată de riscuri terapeutice deloc neglijabile la copii.

c) **Terapia antiinflamatorie.** Încercată îndeosebi în nefrologia adultului (unde s-a utilizat mai ales indometacina), s-a dovedit a avea puține avantaje la copil. În folosirea cortizonului (mai răspîndită în nefrologia pediatrică), o parte din rezultate se datoresc și acțiunii sale antiinflamatorii (scăderea permeabilității vasculare, stabilizarea membranelor lizozomale și împiedicarea eliberării de enzime lizozomale cu acțiune de permeabilizare a membranei bazale glomerulare etc.). Utilizarea sa în doze mari și timp îndelungat a dus — după rezultatele unor autori — la obținerea unor efecte favorabile (stabilizarea evoluției), în GN membrano-proliferativă.

## 1.7.8. COMPLICAȚII

Complicațiile legate de evoluția GNAPI la copil sînt reprezentate de :

*a*) insuficiența renală acută în fazele inițiale, de debut ;

*b*) insuficiența renală cronică în formele cu evoluție prelungită.

Aspectele specifice de profilaxie și tratament a acestor complicații sînt înfățișate în capitolele respective.

## 1.7.9. PROGNOSTIC

În general, prognosticul este favorabil. Majoritatea formelor au debut acut și evoluție benignă, autolimitată. Exemplul cel mai cunoscut este cel al GNA poststreptococice, în care majoritatea autorilor moderni recunosc că evoluția spre vindecare — deplină, sau cu „sechelă“* — constituie regula și consideră că nu există dovezi de relație între GN persistente (cronice) la copil și GNA poststreptococică. Mortalitatea în aceste forme cu evoluție autolimitată este în prezent mică (sub 1%) și este datorită complicațiilor majore survenite în faza acută, legate de insuficiența renală acută.

Un prognostic nefavorabil îl au formele cu evoluție rapid progresivă și cele cu evoluție persistentă, spre insuficiență renală cronică terminală, care reprezintă însă o minoritate la copil. Datele evolutive „de alarmă“, care traduc posibilitatea unei asemenea modalități nefavorabile de evoluție sînt înfățișate în *tabelul 1.47*, ele constituind și indicații de practicare a PBR în GNAPI la copil (14).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CHURG J. — "Pathology of glomerulonephritis", *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1970, 46, 761.
2. COMBES B., SHOREY J., BARRERA A., STASTNY P., EIGENBRADT E. H., HULL A. R., CARTER N. — "Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane", *Lancet*, 1971, 2, 234.
3. DIXON F. J. — "The pathogenesis of glomerulonephritis", *Am J. Med.*, 1968, 44, 493.
4. EKNOYAN T. et al — "Renal morphological and immunological changes associated with acute viral hepatitis", *Kidney Intern.*, 1972, 1, 413.
5. HABIB R. — „Clasification anatomique des nephropaties glomerulaires“, *Pädiatrische Fortbildungskurse*, 1970, 29, 3.

---

* Însemnînd leziune neevolutivă, responsabilă de producerea unei hematurii sau proteinurii reziduale izolate.

6. HEPTINSTALL R. H. — "Pathology of acute glomerulonephritis. Diseases of the kidney", 2nd ed., Eds. Strauss M.B. and Welt L.G., Little Brown and Co., Boston, 1971.

7. JENSEN M. M. — "Viruses and kidney disease", *Amer. J. Med.*, 1967, 43, 897.

8. LIEBERMAN E., DONNELL G. N. — "Recovery of children with acute glomerulonephritis", *Am. J. Dis. Child.*, 1965, 109, 398.

9. MARKOWITZ A. S., LANGE C. F. — "Streptococcal related glomerulonephritis. I. Isolation immunochemistry and comparative chemistry of soluble fractions from type 12 nephritostreptococi and human glomeruli", *J. Immunol.*, 1964, 92, 565.

10. MC CLUSKEY R. T., VASSALLI R. — "Experimental glomerular disease". In : "The kidney : morphology, biochemistry, physiology", vol. II, p. 83, *Academic Press*, 1969, 4.

11. MERRILL J. P. — "Glomerulonephritis", *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 313.

12. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Glomerulonefrite acute postinfecțioase". În : Popescu V., Arion C., Dragomir D. : „Nefrologie pediatrică", p. 105—113, Litografia I.M.F. București, 1981.

13. RAMMELKAMP C. H. JR., WEAVER R. S. — "Acute glomerulonephritis. The significance of variations in incidence of disease", *J. Clin. Invest.*, 1953, 32, 345.

14. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M. — „Néphrologie pédiatrique", second édition, Flammarion Méd. Sci., 1975.

15. RUBIN M. I. — "Glomerulonephritis". In : Rubin M. I. and Barratt T. M. : "Pediatric nephrology", p. 530—568, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.

16. STICKLER G. and al. — "Diffuse glomerulonephritis associated with infected ventriculo-atrial shunt", *New Engl. J. Med.*, 1968, 279, 1 077.

17. STICKLER G., SHIN M. H., BURKE E. C., HOLLEY K. E., MILLER R. H., SEGAR W. E. — "Diffuse glomerulonephritis associated with ventriculoatrial shunt", *Am. Heart J.*, 1970, 79, 426.

18. WANNAMAKER L. W. — "Epidemiology of acute glomerulonephritis". Proceedings of the seventeenth annual conference on the kidney, National Kidney Foundation, Ed. Metcoff J., Little Brown and Co., Boston, 1967.

## 1.8. GLOMERULONEFRITA ACUTĂ (GNA) POSTSTREPTOCOCICĂ

### 1.8.1. ÎNCADRARE

GNA-poststreptococică se încadrează în rîndul GN cu debut acut postinfecțios, între care constituie varietatea etiologică majoră la copil (între 50 și 94% după P. Royer) (9).

### 1.8.2. DEFINIȚIE

GNA-poststreptococică se definește pe baza următoarelor criterii :

a) *clinic,* prezența în perioada de stare a celor 4 sindroame cardinale : sindromul de retenție hidrosalină, sindromul urinar (albuminurie, hematurie, cilindrurie), sindromul hipertensiv și de supraîncărcare cardiovasculară, sindromul de retenție azotată ;

b) *etiologic* : este o boală cu etiologie streptococică, demonstrată prin prezența streptococului β-hemolitic la poarta de intrare a infecției

Dr. Mariana Niea

(faringiană și cutanată cel mai frecvent) și prin creșterea titrului anticorpilor *markeri*: ASLO, anti-NAD-aza, ASK, AH, antiproteina M etc.;

c) *patogenic*: este o boală de complexe imune circulante, ceea ce se dovedește prin scăderea complementului seric în faza acută a bolii și prin evidențierea depunerii de IgG și $\beta_1C$ globulină sub forma de depozite granulare pe versantul subepitelial al membranei bazale glomerulare la puncția-biopsie renală;

d) *histopatologic*: se caracterizează prin existența unei glomerulite difuze proliferativ-exsudative endocapilare;

e) *evolutiv*: boală autolimitată, cu evoluție la copil totdeauna spre vindecare deplină sau cu „defect" (sechelă neevolutivă = hematurie sau proteinurie reziduală).

### 1.8.3. ETIOLOGIE

Așa cum s-a menționat anterior, GNA poststreptococică face parte dintre complicațiile tardive ale infecției cu streptococ β-hemolitic. Se cunoaște astăzi că GNA se produce ca urmare a infecției cu unele tulpini particulare de streptococ β-hemolitic, numite „nefritigene"; nu se cunoaște încă în ce constă nefritigenicitatea în mod exact.

Poarta de intrare (cantonarea infecției streptococice inițiale) este reprezentată cel mai frecvent de căile respiratorii superioare și de piele. Infecțiile respiratorii streptococice cel mai des întîlnite sînt: faringite, faringo-amigdalite, sinuzite, otite, traheobronșite. Infecțiile cutanate se manifestă sub forma unor piodermite, întîlnite mai ales în țările cu climat cald și umed și favorizate de condițiile igienice deficitare, parazitoze cutanate etc.

Tulpinile nefritigene izolate cel mai frecvent în cazul infecțiilor respiratorii sînt: $A_{12}$ (responsabilă de majoritatea cazurilor în țările cu climă temperată!), $A_4$, $A_5$, $A_{25}$, $A_{45}$, iar în cazul infecțiilor cutanate $A_{14}$ (Minnesota), $A_{49}$ (Red = Lake).

În afara nefrigenicității tulpinilor, în producerea GNA poststreptococice intervin în mod cert și particularități legate de modul de răspuns imunologic al bolnavului, care se ilustrează în frecvența variabilă cu care survin GNA ca urmare a infecțiilor cu tulpini nefritigene în diverse epidemii (1—18% pentru scarlatină, după P. Royer) (9).

Nu se poate prezice pe baza evoluției infecției streptococice inițiale care anume cazuri vor face GNA; perioada de latență între vindecarea aparentă a infecției streptococice și debutul GNA este cel mai adesea asimptomatică sau — retrospectiv — bolnavul prezintă mici tulburări nespecifice: stare subfebrilă, astenie, anorexie, fatigabilitate, epistaxis, artralgii etc.

### 1.8.4. PATOGENIE

Cunoștințele actuale asupra GNA poststreptococice au reliefat faptul că boala are o etiologie infecțioasă, iar mecanismul patogenic este imunologic. GNA poststreptococică este o boală „de complexe imune circulante" (6)

Evenimentul inițial este reprezentat de infecția streptococică cu streptococ β-hemolitic din grupul A, tulpină nefritigenă, localizată la nivelul „porților de intrare“ respiratorie sau cutanată. De la nivelul „porții de intrare“ pătrund în circulație antigene solubile. Ca urmare a stimulării sistemelor imunității umorale, organismul răspunde prin sinteza de anticorpi specifici. Următoarea etapă este reprezentată de reacția specifică AG/AC și formarea de complexe imune.

În anumite condiții — de exces antigenic — se produc complexe imune (AG streptococic/AC) solubile, care se mențin un timp îndelungat în circulație. Ele au capacitatea de a fi „filtrate“ nespecific în rinichi, organ cu microcirculație abundentă, depunîndu-se sub forma de depozite imune granulare pe versantul subepitelial al membranei bazale glomerulare. Fixarea complementului seric și activarea sa secvențială, pe calea „clasică“ de activare este decisivă pentru acțiunea patogenică a complexelor AG/AC depozitate la nivel renal ; complementul seric poate fi activat și pe calea accesorie (properdinică).

Realitatea acestei etape patogenice pentru boala umană este dovedită în prezent prin studiile în imunofluorescență efectuate pe materialul prelevat prin PBR de la bolnavi cu GNA poststreptococică, care demonstrează la nivelul depozitelor dense de pe versantul subepitelial al membranei bazale glomerulare prezența IgG, $\beta_1$C globulinei și a antigenelor streptococice (17). O dovadă indirectă este furnizată și de scăderea constantă a titrului complementului seric în perioada acută a bolii, evoluînd în paralel cu mersul spre rezoluție al manifestărilor clinice într-un interval de maximum 6—8 săptămîni de la debutul bolii.

În mod speculativ — fără a avea însă o dovadă peremptorie — se socotește că explicația formării complexelor imune în condiții de exces antigenic s-ar datora fie situației întîlnite frecvent, tranzitoriu, în infecțiile acute de exces antigenic în circulație, fie unei deficiențe în producerea de anticorpi cu afinitate mare pentru antigene ; această capacitate de a sintetiza anticorpi cu afinitate mare pentru antigene date este genetic determinată (Katz și Steward, 1975).

Consecințele activării de către complexele imune a complementului seric la nivel local (glomerulul renal) sînt reprezentate de :

*a*) eliberarea în procesul de activare a unor molecule cu proprietăți de anafilatoxine ($C_{3a}$, $C_{5a}$), care duc la creșterea permeabilității capilarelor glomerulare prin eliberarea locală de histamină ;

*b*) eliberarea — în procesul de activare — unor produși cu efect chemotactic, ceea ce conduce la atragerea locală de macrofage (îndeosebi polimorfonucleare) și aglomerarea lor în capilarele glomerulare și printre elementele ghemului capilar. Acțiunea complementului seric asupra acestor polimorfonucleare duce la eliberarea de enzime lizozomale, care au efecte proinflamatorii : proteaze, colagenaze, proteine policationice. Printre efectele acestora se notează îndeosebi acțiunea asupra membranei bazale glomerulare, determinînd depolimerizarea acesteia și creșterea permeabilității vasculare ; ea explică pe de o parte apariția de elemente celulare și proteine în cantitate crescută în urină, pe de altă parte aglomerarea tot mai crescută de complexe imune depozitate la nivelul glomerulului. De asemenea, proteinele policationice acționînd asupra kininogenului plasmatic duc la eliberarea de kinine, substanțe puternic vasoactive, menținînd vasodilatația locală.

Acțiunea complexelor imune, leziunile endoteliale produse și activarea complementului seric introduc în mecanismul patogenic intervenția coagulării intravasculare localizate, prin :

α) agregarea plachetelor și eliberarea de factori vasoactivi și a tromboplastinei trombocitare ($PF_3$) ;

β) acționarea factorului XII, declanșarea coagulării intravasculare localizate, producerea de microtrombi în capilarele glomerulare și a ischemiei locale (leziuni ale microcirculației în rinichi).

Activarea complementului seric de către complexele imune depozitate la nivel renal și întreg lanțul patogenic ulterior, descris mai sus, conduc la producerea unei inflamații imune glomerulare („glomerulită"), a cărei expresie histopatologică constituie un argument în favoarea acestui mecanism patogenic. Într-adevăr, fragmentele recoltate prin PBR de la bolnavii cu GNA poststreptococică în faza acută domonstrează :

*a*) edem mezangial ;

*b*) prezența de microtrombi în capilarele glomerulare pe care le obstruează, împreună cu celulele endoteliale tumefiate ;

*c*) leziuni ale endoteliului capilar (proliferare și tumefacție) ;

*d*) prezența de polimorfonucleare neutrofile în număr mare în capilarele glomerulare, ca și printre elementele ghemului capilar ;

*e*) în imunofluorescență existența aglomerărilor granulare de IgG și complement pe versantul extern, subepitelial al membranei bazale.

Scăderea titrului complementului seric (apreciat global prin metoda imunhemolizei 50%) ca și a fracțiunii $C_3$ ($\beta_1C$ globulina), demonstrează consumpția acestuia prin activarea de către complexele imune pe „calea clasică" îndeosebi.

Ca urmare a modificărilor microcirculației în rinichi, se produce scăderea suprafeței glomerulare active (de filtrare), ceea ce explică modificările funcționale renale întîlnite în perioada de stare a bolii (vezi capitolul de fiziopatologie).

O schemă patogenică a GNA poststreptococice este înfățișată în tabelul 1.48.

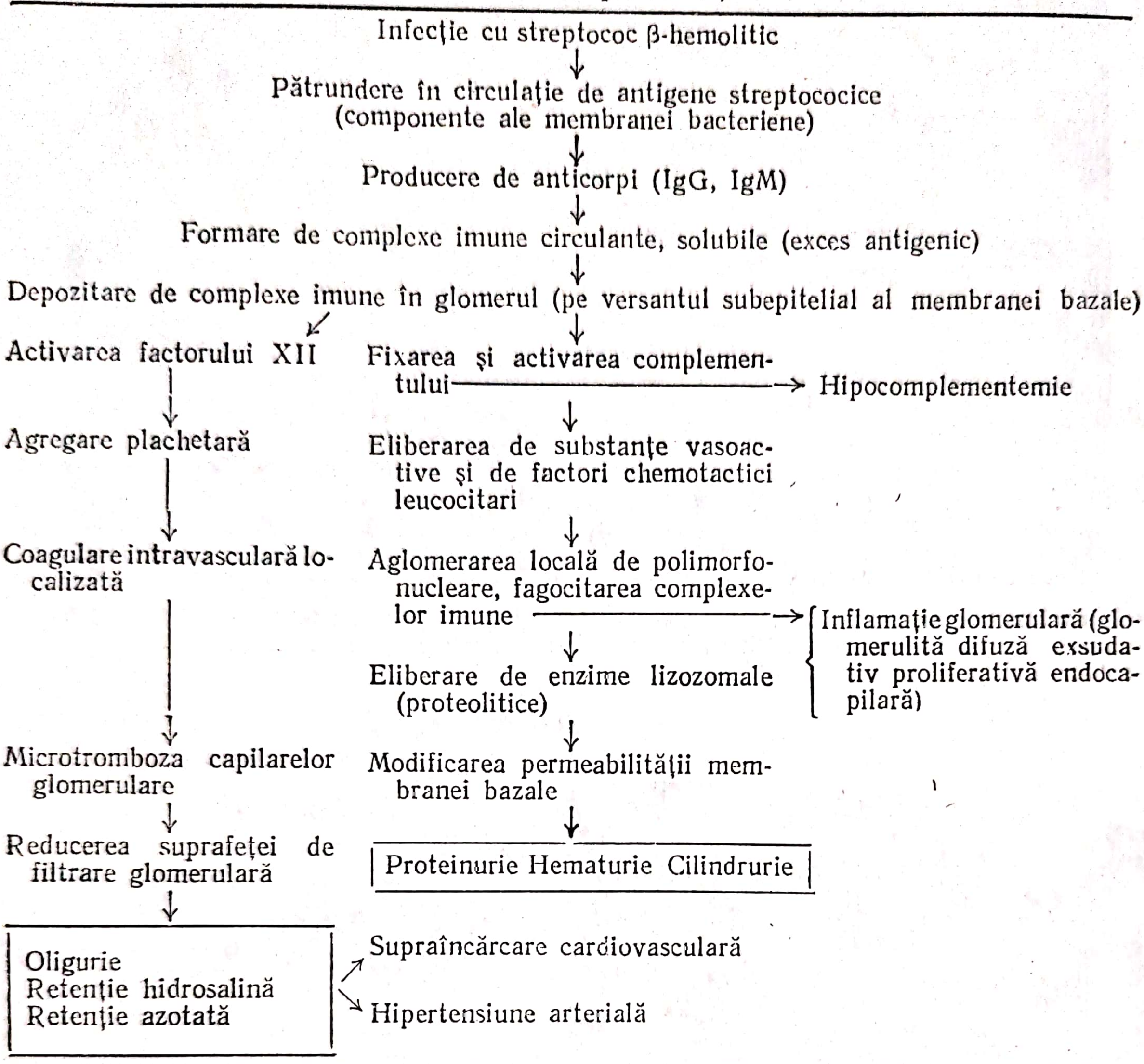
*Mecanismele sanogenetice*, responsabile de evoluția autolimitată spre vindecare în GNA poststreptococică, sînt următoarele :

— pe măsura producerii de anticorpi față de antigenele streptococice, se creează în organism condiții de exces de anticorpi în producerea complexelor AG/AC. Complexele AG/AC formate în condiții de exces de anticorpi nu mai sînt solubile ; ele sînt rapid îndepărtate din circulație de către macrofagele sistemului reticuloendotelial (*clearance* imun). Ele nu se mai depun la nivel glomerular și încetează astfel stimulul pentru inflamația glomerulară mediată imunologic ;

— concomitent cu activarea coagulării intravasculare locale, sînt puse în joc mecanismele locale fibrinolitice. Intervenția acestora creează

*Tabelul 1.48*

**Mecanismul patogenic al glomerulonefritei acute poststreptococice**
**(modificat după Dixon)**



Infecție cu streptococ β-hemolitic
↓
Pătrundere în circulație de antigene streptococice (componente ale membranei bacteriene)
↓
Producere de anticorpi (IgG, IgM)
↓
Formare de complexe imune circulante, solubile (exces antigenic)
↓
Depozitare de complexe imune în glomerul (pe versantul subepitelial al membranei bazale)

↙ Activarea factorului XII
↓
Agregare plachetară
↓
Coagulare intravasculară localizată
↓
Microtromboza capilarelor glomerulare
↓
Reducerea suprafeței de filtrare glomerulară
↓
Oligurie
Retenție hidrosalină
Retenție azotată
↗ Supraîncărcare cardiovasculară
↘ Hipertensiune arterială

↓ Fixarea și activarea complementului → Hipocomplementemie
↓
Eliberarea de substanțe vasoactive și de factori chemotactici leucocitari
↓
Aglomerarea locală de polimorfonucleare, fagocitarea complexelor imune → Inflamație glomerulară (glomerulită difuză exsudativ proliferativă endocapilară)
↓
Eliberare de enzime lizozomale (proteolitice)
↓
Modificarea permeabilității membranei bazale
↓
Proteinurie Hematurie Cilindrurie

condiții nefavorabile progresiunii fenomenelor de coagulare (produșii de degradare ai fibrinogenului au un efect antitrombinic demonstrat). De asemenea, se produce liza microtrombilor de fibrină și se repermeabilizează capilarele glomerulare, reluîndu-se funcționalitatea glomerulară;

— clearance-ul imun local efectuat de celulele mezangiale.

Este posibil ca mecanismele sanogenetice să fie mai complexe; ele sînt însă rudimentar cunoscute, preocuparea pentru evidențierea lor fiind de dată recentă.

## 1.8.5. HISTOPATOLOGIE

Histopatologic, leziunea caracteristică este glomerulita difuză exsudativă și proliferativă endocapilară (fig. 1.67 și 1.68) (vezi și capitolul „Glomerulonefrite acute postinfecțioase la copil"). Figurile 1.69 și 1.70 înfățișează schematic caracteristicile leziunii histopatologice în GNA poststreptococică.

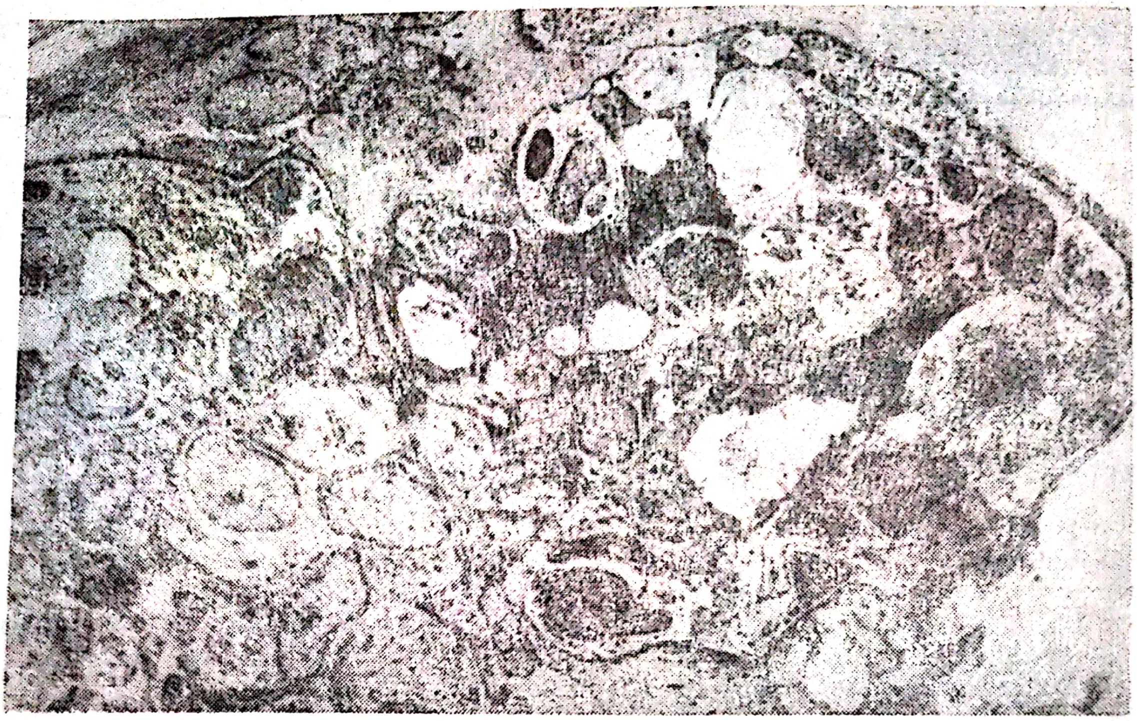


*Fig. 1.67.* Glomerulonefrită acută poststreptococică (microscopie electronică × 1600). Lobulii glomerulari sînt tumefiați și hipercelulari.

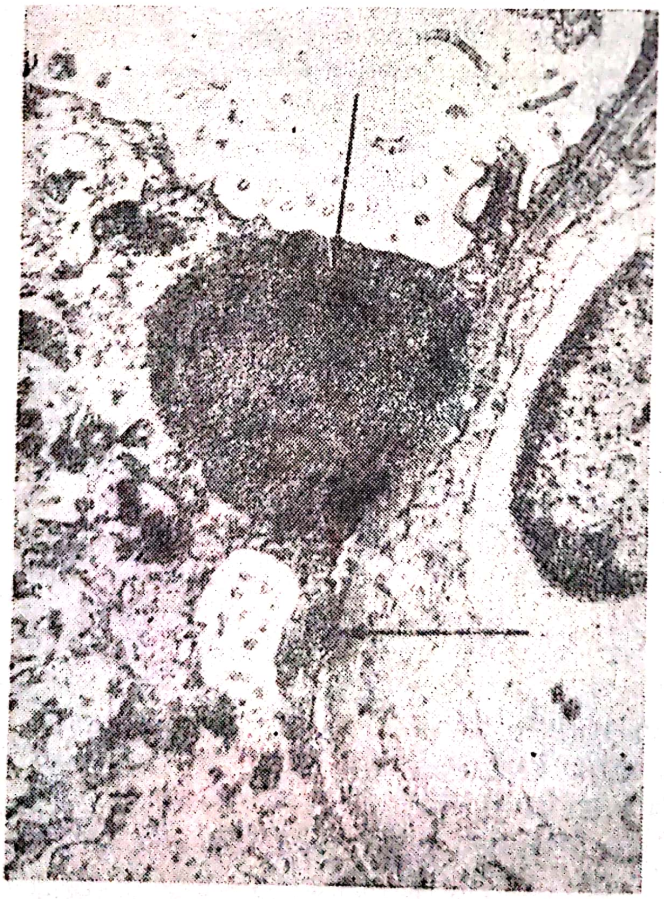


*Fig. 1.68.* Glomerulonefrită acută poststreptococică (microscopie electronică × 6 000). Depozite („humps“) de complexe imune pe versantul extern al membranei bazale glomerulare, indicate prin săgeată.

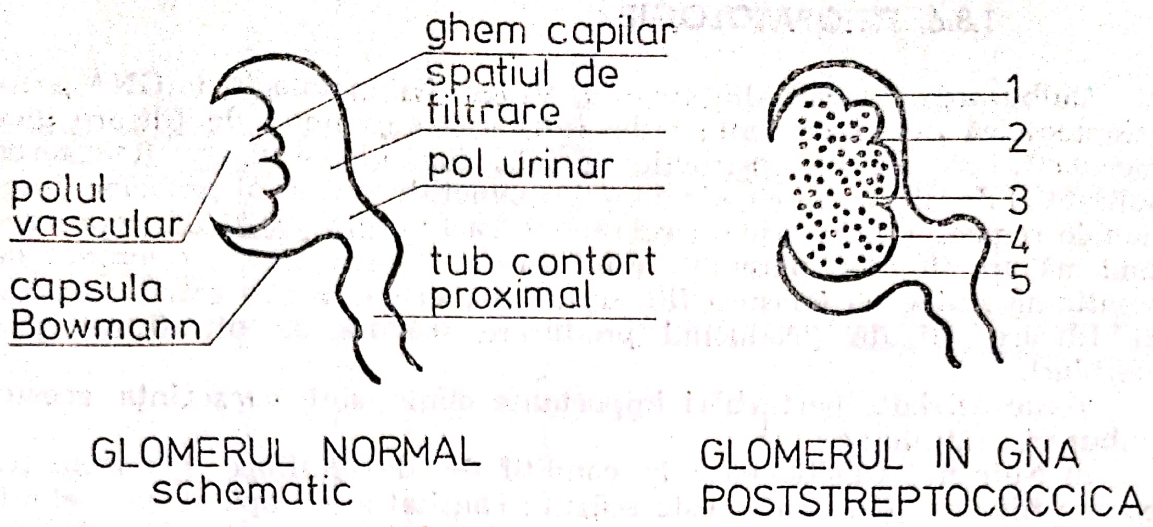

ghem capilar
spatiul de filtrare
pol urinar
polul vascular
capsula Bowmann
tub contort proximal
1
2
3
4
5
GLOMERUL NORMAL schematic
GLOMERUL IN GNA POSTSTREPTOCOCCICA

*Fig. 1.69.* Tabloul histopatologic în glomerulonefrita acută poststreptococică la copil. Înfățișare schematică a datelor de microscopie optică.
1 — Ghemul capilar mult tumefiat; 2 — Spațiul de filtrare redus; 3 — Edem mezangial; 4 — Infiltrație cu polimorfonucleare în mezangiu și lobulii capilari; 5 — Proliferarea celulelor endoteliale (ghemul capilar are un aspect hipercelular). Leziunea interesează toți glomerulii și în cuprinsul unui glomerul toți lobulii. Este deci o glomerulită proliferativă și exsudativă difuză.

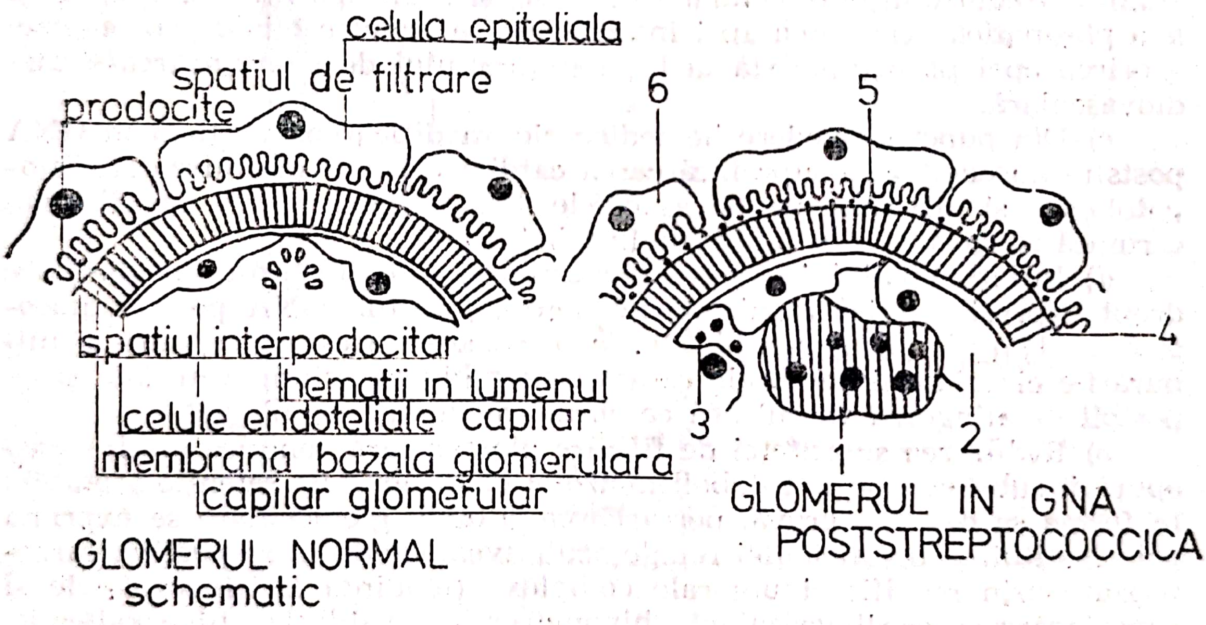

celula epiteliala
spatiul de filtrare
prodocite
spatiu interpodocitar
hematii in lumenul
celule endoteliale capilar
membrana bazala glomerulara
capilar glomerular
6
5
4
3
2
1
GLOMERUL NORMAL schematic
GLOMERUL IN GNA POSTSTREPTOCOCCICA

*Fig. 1.70.* Tabloul histopatologic al glomerulonefritei acute poststreptococice la copil. Înfățișare schematică a leziunilor în microscopia electronică.
1 — Microtromb fibrinocelular în lumenul capilarului glomerular.
2 — Proliferarea și tumefierea celulelor endoteliale.
3 — Lumenul capilarului glomerular este mult redus (hematii în lumen), ca urmare a microtrombilor și proliferării hipertrofiei celulelor endoteliale.
4 — Membrana bazală glomerulară este nemodificată.
5 — Depozite granulare fine de material electronodens (depozite imune „humps") pe versantul subepitelial al membranei bazale.
6 — Celulele epiteliale nu sînt modificate. Leziunile glomerulare nu depășesc membrana bazală! Leziunea caracteristică pentru GNA poststreptococică este deci o glomerulită difuză proliferativă și exsudativă endocapilară.

## 1.8.6. FIZIOPATOLOGIE

Tulburarea centrală, din punct de vedere fiziopatologic, în GNA poststreptococică este reprezentată de reducerea suprafeței de filtrare glomerulară, consecința obstrucției capilarelor glomerulare. Reducerea suprafeței de filtrare se exprimă — din punct de vedere al probelor funcționale renale — prin următoarele modificări : *clearance* PAH (reprezentînd măsura fluxului plasmatic renal) normal sau crescut ; *clearance* de creatinină endogenă (măsura filtratului glomerular renal) scăzut ; fracție de filtrare scăzută (traducînd producere scăzută de ultrafiltrat glomerular).

Toate celelalte perturbări importante clinic sînt consecința acestei tulburări centrale :

*a*) Nefronul funcționează în condiții de dezechilibru glomerulotubular : filtratul glomerular este scăzut ; cantitățile de apă și $Na^+$ eliminate la nivel glomerular sînt scăzute ; reabsorbția proporțională a $Na^+$ și apei la nivel tubular sînt crescute ; astfel se explică retenția hidrosalină caracteristică bolii.

*b*) Ca urmare a retenției hidrosaline se produc profunde modificări ale sectoarelor hidrice ale organismului : apa totală corporală (ATC) este crescută ; apa intracelulară este puțin modificată ; creșterea sectorului extracelular explică modificările apei totale corporale ; ambele subdiviziuni ale sectorului extracelular sînt crescute : atît apa interstițială, cît și apa plasmatică ; creșterea apei interstițiale se traduce clinic prin edeme, sporirea apei plasmatice stă la baza sindromului de supraîncărcare cardiovasculară.

*c*) Din punct de vedere hemodinamic, modificarea esențială în GNA poststreptococică este supraîncărcarea cardiovasculară (definirea sa fiziopatologică și diferențierea de aspectele hemodinamice din insuficiența cardiacă congestivă sînt înfățișate în tabelul 1.49) ;

*d*) Inflația spațiului extracelular cerebral (edemul țesutului glial) are drept expresie clinică manifestările neurologice din GNA poststreptococică („eclampsie pseudouremică“) ; la producerea acestora concură și tulburările circulatorii cerebrale caracteristice hipertensiunii arteriale și — posibil — atingerea vasculitică cerebrală mediată imunologic*.

*e*) Reducerea suprafeței de filtrare glomerulară conduce la alterarea epurării substanțelor de catabolism azotat (sindromul de retenție azotată) ; în forma sa cea mai gravă, perturbarea filtrării glomerulare se exprimă prin instituirea insuficienței renale acute (vezi capitolul respectiv), caracterizate prin modificări umorale complexe (tendință la hipervolemie și supraîncărcare cardiovasculară, hiponatremie de diluție, hiperkaliemie, retenție azotată, creșterea concentrației acizilor „tari“, acidoză metabolică, retenție azotată).

Hipertensiunea arterială (de tip mixt, sistolo-diastolic) are o patogenie complexă : pe de o parte supraîncărcarea cardiovasculară, pe de altă parte creșterea rezistenței periferice. Creșterea rezistenței periferice

---

* Există tot mai multe dovezi că vechea concepție clinică, care explica edemul în GNA poststreptococică prin inflamația vasculară generalizată, este o realitate. S-au evidențiat histologic modificări vasculitice („capilarită“) și la alt nivel decît acela al capilarelor renale.

*Tabelul 1.49*

**Diferențele din punct de vedere hemodinamic între congestia circulatorie din GNA poststreptococică și insuficiența cardiacă congestivă (insuficiența miocardică)**

| *Sindromul* | *Modificările condițiilor hemodinamice* | | | *Consecințe terapeutice* |
|---|---|---|---|---|
| | *Volumul sîngelui circulant (VSC)* | *Debitul cardiac* | *Rezistența periferică* | |
| *Insuficiența cardiacă* | Normal<br>Repartiție preferențială în sectorul venos de „capacitanță"<br>(Creșterea VSC este tardivă și secundară intervenției mecanismelor adaptative) | *Scăzut*<br>(Tulburarea fiziopatologică centrală) | Normală sau crescută<br>(Catecolamine în exces) | Măsura principală este *tratamentul tonicardiac.*<br>(Tratament depletiv accesoriu) |
| *Congestia circulatorie*<br>(Supraîncărcarea cardiovasculară în GNA poststreptococică) | *Crescut*<br>(Tulburarea fiziopatologică centrală) | Normal sau crescut compensatoriu | Normală sau crescută<br>(Secreție crescută de renină angiotensină) | Măsura terapeutică principală: *tratamentul depletiv* (Furosemid, flebotomie, dializă peritoneală) |

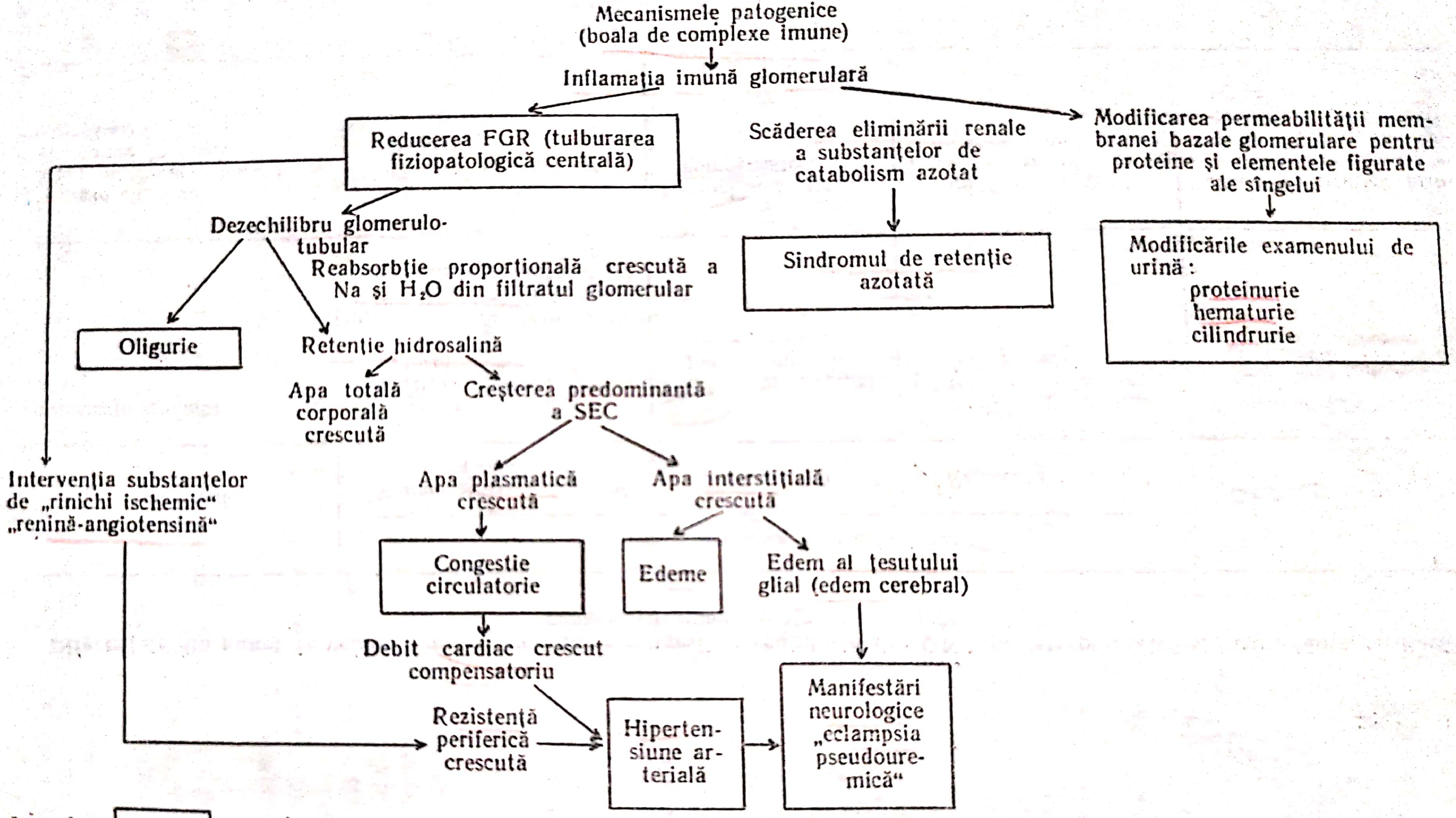
*Tabelul 1.49*

**Diferenţele din punct de vedere hemodinamic între congestia circulatorie din GNA poststreptococică şi insuficienţa cardiacă congestivă** (insuficienţa miocardică)

| *Sindromul* | *Modificările constantelor hemodinamice* | | | *Consecinţe terapeutice* |
|---|---|---|---|---|
| | *Volumul sîngelui circulant (VSC)* | *Debitul cardiac* | *Rezistenţa periferică* | |
| *Insuficienţa cardiacă* | Normal<br>Repartiţie predominantă în sectorul venelor de „capacitanţă".<br>(Creşterea VSC este tardivă şi secundară intervenţiei mecanismelor adaptative) | *Scăzut*<br>(Tulburarea fiziopatologică centrală) | Normală sau crescută<br>(Catecolamine în exces) | Măsura principală este *tratamentul tonicardiac*.<br>(Tratament depletiv accesoriu) |
| *Congestia circulatorie*<br>(Supraîncărcarea cardiovasculară în GNA poststreptococică) | *Crescut*<br>(Tulburarea fiziopatologică centrală) | Normal sau crescut compensatoriu | Normală sau crescută<br>(Secreţie crescută de renină-angiotensină) | Măsura terapeutică principală: *tratamentul depletiv* (Furosemid, flebotomie, dializă peritoneală) |

*Tabelul 1.50*

**Principalele mecanisme fiziopatologice in glomerulonefrita acută poststreptococică și consecințele lor**


Mecanismele patogenice (boala de complexe imune)
Inflamația imună glomerulară
Reducerea FGR (tulburarea fiziopatologică centrală)
Scăderea eliminării renale a substanțelor de catabolism azotat
Modificarea permeabilității membranei bazale glomerulare pentru proteine și elementele figurate ale sîngelui
Dezechilibru glomerulo-tubular
Reabsorbție proporțională crescută a Na și $H_2O$ din filtratul glomerular
Sindromul de retenție azotată
Modificările examenului de urină:
proteinurie
hematurie
cilindrurie
Oligurie
Retenție hidrosalină
Apa totală corporală crescută
Creșterea predominantă a SEC
Intervenția substanțelor de „rinichi ischemic" „renină-angiotensină"
Apa plasmatică crescută
Apa interstițială crescută
Congestie circulatorie
Edeme
Edem al țesutului glial (edem cerebral)
Debit cardiac crescut compensatoriu
Rezistență periferică crescută
Hipertensiune arterială
Manifestări neurologice „eclampsia pseudouremică"

*Legendă:* **Edeme** = elementele sindroamelor clinice „cardinale" ale bolii, prezente în faza acută este socotită a fi expresia intervenției „substanțelor de rinichi ischemic" : sistemul renină-angiotensină. Eliberarea unor cantități crescute de renină pare a fi datorată irigației glomerulare scăzute.

Tabelul 1.50 înfățișează principalele tulburări fiziopatologice în GNA poststreptococică.

## 1.8.7. TABLOU CLINIC

Se disting următoarele aspecte clinice importante :

### 1.8.7.1. INFECȚIA STREPTOCOCICĂ PREMONITORIE

Depistată anamnestic la circa 50% din bolnavi și localizată (în condițiile noastre climatice) îndeosebi la nivelul căilor respiratorii superioare, prevede în aproximativ 10—14 zile debutul bolii. Perioada de la aparenta vindecare a infecției streptococice și pînă la debutul GNA, denumită și *perioada de latență,* este asimptomatică sau reprezentată prin simptome minore, nespecifice (vezi subdiviziunea consacrată evoluției GNA poststreptococice).

### 1.8.7.2. DEBUTUL BOLII

Este, în mod caracteristic, acut. Modalitățile de debut mai frecvent întîlnite la copil sînt :

— debutul cu febră, oligurie și edeme brusc instalate ;

— debutul cu oligurie, edeme și hematurie macroscopică ;

— debutul cu febră, cefalee, vărsături, dureri abdominale, urmat de instalarea oliguriei, edemelor și hematuriei macroscopice ;

— debutul cu febră, dureri lombo-abdominale, disurie, polakiurie, hematurie macroscopică.

Mai rar, debutul poate fi marcat de prezența semnelor neurologice severe (cefalee, vărsături, semne de hipertensiune intracraniană, convulsii tonicoclonice generalizate, alterarea comportamentului și conștienței, mergînd pînă la comă) sau poate avea pe prim plan fenomenele de supraîncărcare cardiovasculară (confundate cu o insuficiență cardiacă de alte etiologii).

Intensitatea manifestărilor de debut este foarte variabilă, de la forme oligosimptomatice (prezentînd, in extremis, doar modificări minore), pînă la forme cu manifestări „amenințătoare de viață".

Subliniem frecvența cu care se întîlnesc modalitățile atipice de debut în GNA poststreptococică la copil (vezi și diagnosticul diferențial).

### 1.8.7.3. PERIOADA DE STARE A BOLII

Este dominată de prezența celor patru „sindroame cardinale" ale bolii. Se disting :

① *Sindromul de retenție hidrosalină.* Este exprimat prin edeme. Acestea sînt discrete sau moderate* și au caracteristicile edemelor renale ; moi, albe, nu respectă legea gravitației (sînt inițial prezente la nivelul pleoapelor și al feței), variabile ca intensitate în cursul zilei, dar întotdeauna mai accentuate matinal. Se însoţesc de creştere în greutate (retenţie hidrosalină ocultă), demonstrată cel mai des abia în momentul reluării diurezei, prin scăderea în greutate înregistrată.

---

* Niciodată nu au intensitatea și caracterul persistent al edemelor din sindromul nefrotic !

2. *Sindromul urinar* are ca expresie clinică oliguria (diureză sub 300 ml/m$^2$/24 ore) şi hematuria macroscopică (urina are aspectul clasic de „spălătură de carne", păstrată în vas îşi schimbă aspectul în brun-negricios, nu prezintă cheaguri, proba diurezei fracţionate — „proba celor trei pahare" — evidenţiază originea sa înaltă, urina lăsată în repaus demonstrează prezenţa unui sediment cafeniu-roşiatic).

Examenul de laborator al urinii evidenţiază şi alte caracteristici însemnate ale sindromului urinar în GNA poststreptococică :

— densitatea urinară este normală sau crescută (peste 1020 în probele de urină emise spontan) ;

— prezenţa proteinuriei (notată calitativ +→++, cantitativ eliminări ce nu depăşesc 0,5—1 g/24 ore)*. De notat aspectul electroforetic de proteinurie de tip glomerular neselectiv la debutul bolii : eliminare a unor proteine cu $M \leqslant 60\,000$ ca transferina şi albuminele, dar şi cu $M > 70\,000$ ca IgG. Evoluţia acestei proteinurii este, de asemenea, caracteristică : pe măsura evoluţiei bolii spre faza de convalescenţă ea îmbracă progresiv un aspect tot mai selectiv ;

— prezenţa hematuriei microscopice (eliminări de hematii de peste 1 000/min, hematiile au un aspect modificat : sînt mai palide, uşor ratatinate, cu conturul neregulat, traducînd originea înaltă a hematuriei. Deşi în examenul sedimentului urinar se găsesc frecvent leucocite, leucocituria nu domină tabloul microscopic) ;

— prezenţa cilindruriei (cilindrii caracteristici GNA poststreptococice sînt cilindrii hematici ; cantitativ, eliminările de cilindri depăşesc 10/min ; se mai pot întîlni cilindri hialini sau granuloşi, aceştia din urmă fiind formaţi din reziduuri ale hematiilor şi leucocitelor distruse, incluşi într-o masă proteică).

3. *Sindromul hipertensiv şi de supraîncărcare cardiovasculară* (sindromul cardiovascular al GNA poststreptococice). În faza acută se notează frecvent hipertensiune arterială „mixtă" (sistolo-diastolică), uneori la valori mici. Ceea ce este cu deosebire caracteristic pentru hipertensiunea din GNA poststreptococică este faptul că se înregistrează oscilaţii frecvente, bruşte, ale valorilor tensionale, impunînd necesitatea monitorizării TA la intervale regulate (1—6 ore) în faza acută a bolii.

Pot fi întîlnite şi semne de supraîncărcare cardiovasculară :

— tahicardie, ritm de galop, cardiomegalie clinic ;

— stază la nivelul venelor mari (stază jugulară, pulsaţii venoase evidente la acest nivel, presiune venoasă centrală crescută) ;

— hepatomegalie de stază (ficat mărit de volum, de consistenţă moale, sensibil la presiune, cu capsula destinsă) ;

— prezenţa refluxului hepatojugular ;

— în formele severe, un tablou ce mimează edemul pulmonar acut : polipnee, dispnee, ortopnee, *wheezing*, cianoză, crepitaţii orale, tuse chinuitoare, secreţie spumoasă aerată (uneori sanguinolentă) exteriorizată la nivelul orificiilor bucale sau nazale, anxietate, prezența de numeroase raluri subcrepitante fine, debutînd bazal și ascensionînd spre vîrfurile pulmonilor.

---

* În 30% din cazuri proteinuria poate depăşi 2 g‰, în acestea putîndu-se întîlni sindrom nefrotic tranzitoriu (vezi şi cap. 1.9).

4. *Sindromul de retenție azotată* are, îndeosebi, expresie de laborator și se traduce prin : creșterea azotului neproteic sanguin, creșterea ureei sanguine (valori de peste 40 mg%), creatininei sanguine (peste 1,2 mg%), ale acidului uric (peste 4 mg%).

## 1.8.8. EXAMENE DE LABORATOR ȘI COMPLEMENTARE

### 1.8.8.1. EXAMENELE BACTERIOLOGICE

Au valoare în sensul evidențierii unei infecții streptococice încă active la nivelul porții de infecție faringiene sau cutanate.

### 1.8.8.2. EXAMENELE SEROLOGICE PENTRU EVIDENȚIEREA ANTICORPILOR MARKERI AI INFECȚIEI STREPTOCOCICE

Intră în rîndul criteriilor etiologice de diagnostic ale GNA postinfecțioase. În practică se utilizează titrarea anticorpilor antistreptolizină „O". Pozitivitatea ASLO în GNA poststreptococică este de cca 80%. Date mai recente evidențiază insuficiența testării lor unice. Există dovezi că sînt avantaje în a titra anticorpii anti-NAD-ază în GNA, produse ca urmare a infecțiilor streptococice faringiene și anti-DN-ază B* în GNA produse ca urmare a infecțiilor streptococice cutanate. De asemenea, procentajul de pozitivitate în depistarea anamnestică a unei infecții streptococice antecedente unei glomerulonefrite crește de la 80% la aproximativ 95% în cazul în care se folosesc „baterii de teste" pentru evidențierea anticorpilor martori (ASLO, anti-NAD-ază, anti-DN-ază B, antihialuronidază, antistreptokinază).

Pentru ASLO, valoarea superioară a normalului este de 250 u. Todd. Creșterea titrului ASLO începe să se evidențieze la 1—3 săptămîni de la debutul infecției streptococice, valorile maxime se observă la 3—5 săptămîni, după care titrul scade lent, în cîteva luni, la valorile anterioare.

### 1.8.8.3. DOZAREA TITRULUI COMPLEMENTULUI SERIC

Reprezintă un criteriu patogenic de diagnostic, evidențiind participarea mecanismelor de tip „boală de complexe imune circulante" la realizarea GNA poststreptococice.

În practică se folosesc în mod curent :

1) dozarea prin metoda imunodifuziei-imunoprecipitării radiale în gel (Mancini) a $\beta_1$-C globulinei ($C_3$) și

2) dozarea titrului complementului global prin metoda imunohemolizei (Kabat-Mayer).

---

* Anticorpi antideoxiribonuclează B ; utilitatea dozării acestora constă în faptul că reprezintă markerul serologic cel mai constant al infecției streptococice, indiferent de sediul infecției — faringiană și cutanată. Se cunoaște că în piodermitele streptococice, titrul ASLO este rareori crescut, datorită alterării capacității antigenice a streptolizinei „O" de către lipidele cutanate.

Ambele metode demonstrează valori scăzute în 100% din cazurile de GNA poststreptococice testate, scăderea complementului seric menținîndu-se pe toată durata evoluției bolii (6—8 săptămîni de la debut).

### 1.8.8.4. PROBELE INFLAMATORII NESPECIFICE

Au valoare îndeosebi în urmărirea evoluției bolii : atît creșterea VSH cît și valorile crescute ale fibrinemiei și evidențierea dezechilibrului proteinelor sanguine la electroforeza proteinelor serice (creșterea $\alpha_2$- și $\gamma$-globulinelor) sînt paralele cu evoluția bolii, revenirea lor la valorile normale producîndu-se odată cu intrarea în perioada de convalescență.

### 1.8.8.5. PROBELE FUNCȚIONALE RENALE

În perioada de stare, testarea funcționalității glomerulare demonstrează modificări specifice :

— FPR* (apreciat prin *clearance*-ul la PAH) este normal sau ușor crescut ;

— FGR** (măsurat prin *clearance*-ul creatininei endogene) este scăzut ;

— fracția de filtrare (Ff)*** este scăzută.

Ele traduc reducerea suprafeței de filtrare glomerulară iar evoluția este paralelă cu cea clinică (valori scăzute în perioada de stare ale FGR și Ff, revenire progresivă în faza de ameliorare, valori normale în perioada de convalescență).

### 1.8.8.6. IONOGRAMA SANGUINĂ

În formele cu oligoanurie se evidențiază hiponatremie (de diluție !)**** și hiperkaliemie. În caz de insuficiență renală acută marcată sînt crescute și valorile fosforului anorganic sanguin, ca și ale sulfaților și magneziului.

### 1.8.8.7. STUDIUL ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC (MICROMETODA ASTRUP)

Are valoare îndeosebi în formele grave, cu insuficiență renală, cînd există acidază metabolică ± acidemie. pH-actual N sau ↓, BE***** = ↓ BA****** = ↓, $pCO_{2\ act.}$ = N sau ←).

### 1.8.8.8. EXAMENUL ELECTROCARDIOGRAFIC

Este de utilitate deosebită în aprecierea rapidă a existenței hiperkaliemiei. Semnele ECG ale hiperkaliemiei sînt :

(1) — tulburarea repolarizării miocardice : unde T ample, ascuțite, simetrice, interval QT scurtat, supradenivelarea intervalului ST ;

---

* FPR=fluxul plasmatic renal ; valori normale 400—700 ml/1,73 $m^2$/min.

** FGR=filtratul glomerular renal ; valori normale 100±20 ml/1,73 $m^2$/min

*** $Ff=\dfrac{FPR}{FGR}=0{,}20—0{,}25.$

**** Se asociază cu scăderea hematocritului, proteinemiei, Hb și sînt toate reversibile rapid după eliminarea apei reținute în exces, o dată cu reluarea diurezei.

***** Base excess=excesul de baze. Valori normale= +2 → −2 mEq/l sînge.

****** BA=concentrația actuală a bicarbonatului seric. Valori normale=20—24 mEq/l plasmă.

② — tulburarea conducerii intramiocardice a stimulului electric (complexe QRS lărgite, deformate) ;

③ — apariția de tulburări de ritm severe : extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, fibrilație sau flutter ventricular ;

④ — la valori foarte mari ale kaliemiei oprirea cordului în diastolă (valori ale $K^+$ peste 10 mEq/l sînge).

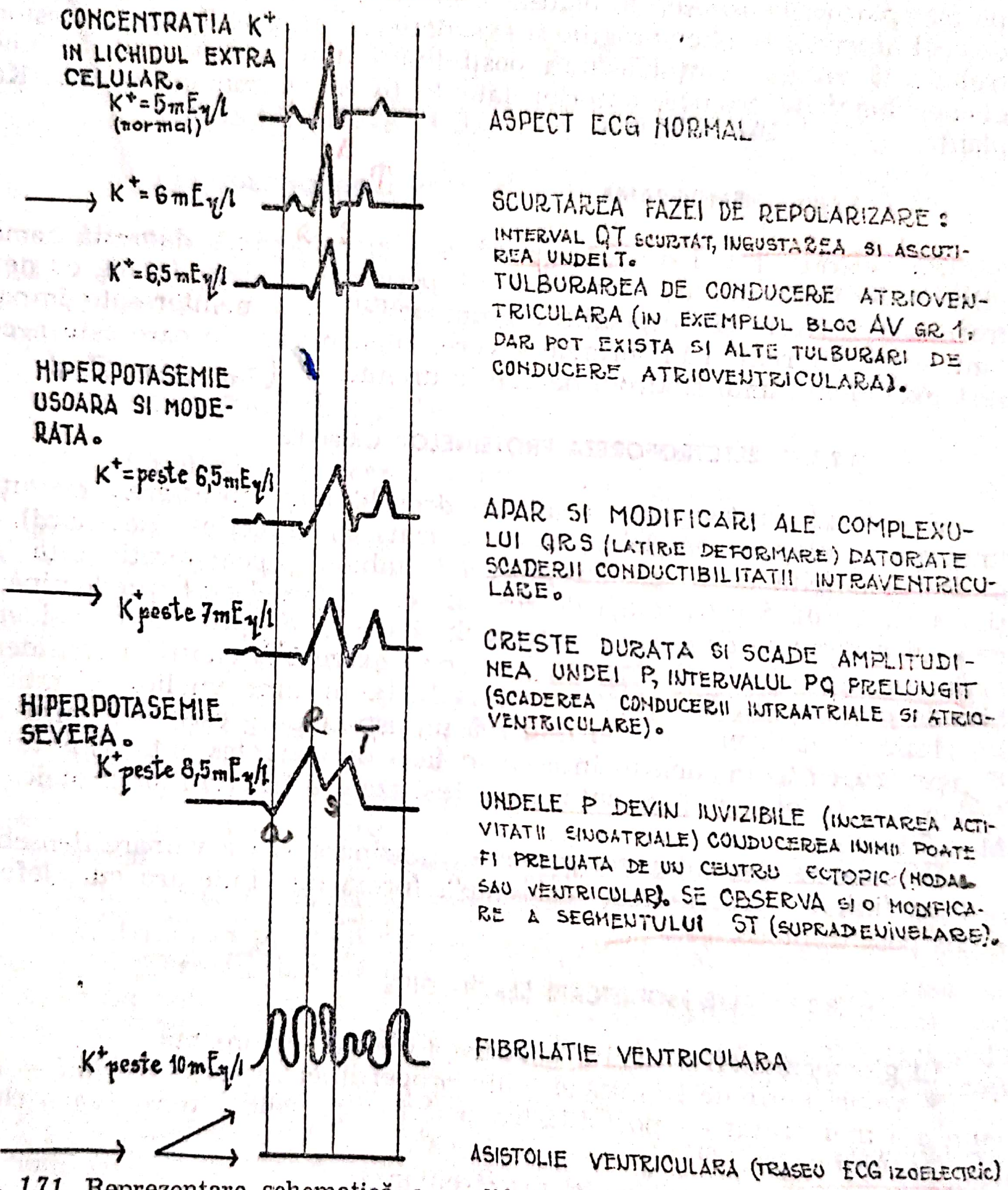

CONCENTRATIA K+ IN LICHIDUL EXTRA CELULAR.
K+=5mEq/l (normal)
ASPECT ECG NORMAL
K+=6mEq/l
SCURTAREA FAZEI DE REPOLARIZARE : INTERVAL QT SCURTAT, INGUSTAREA SI ASCUTIREA UNDEI T.
K+=6,5mEq/l
TULBURAREA DE CONDUCERE ATRIOVENTRICULARA (IN EXEMPLUL BLOC AV GR 1, DAR POT EXISTA SI ALTE TULBURARI DE CONDUCERE ATRIOVENTRICULARA).
HIPERPOTASEMIE USOARA SI MODERATA.
K+=peste 6,5mEq/l
APAR SI MODIFICARI ALE COMPLEXULUI QRS (LATIRE DEFORMARE) DATORATE SCADERII CONDUCTIBILITATII INTRAVENTRICULARE.
K+peste 7mEq/l
CRESTE DURATA SI SCADE AMPLITUDINEA UNDEI P, INTERVALUL PQ PRELUNGIT (SCADEREA CONDUCERII INTRAATRIALE SI ATRIOVENTRICULARE).
HIPERPOTASEMIE SEVERA.
R
T
K+peste 8,5mEq/l
S
Q
UNDELE P DEVIN INVIZIBILE (INCETAREA ACTIVITATII SINOATRIALE) CONDUCEREA INIMII POATE FI PRELUATA DE UN CENTRU ECTOPIC (NODAL SAU VENTRICULAR). SE OBSERVA SI O MODIFICARE A SEGMENTULUI ST (SUPRADENIVELARE).
K+peste 10mEq/l
FIBRILATIE VENTRICULARA
ASISTOLIE VENTRICULARA (TRASEU ECG IZOELECTRIC)

*Fig. 1.71.* Reprezentare schematică a modificărilor ECG în hiperpotasemie (modificată după R. Winters, Kleinerman și colab., R. Prișcu, M. Maiorescu și N. Serafim).

Aspectul ECG întîlnit în hiperkaliemie este înfățișat în figura 1.71.

În caz de congestie circulatorie și hipertensiune arterială examenul ECG poate pune în evidență semne de suprasolicitare ventriculară (în special a ventriculului stîng).

### 1.8.8.9. EXAMENUL FUNDULUI DE OCHI

Este indicat în formele cu manifestări neurologice și hipertensiune arterială severă. Se demonstrează prin prezența edemului papilar și a stazei în venele retiniene, existența edemului cerebral acut. De notat utilitatea unui semn negativ : în encefalopatia hipertensivă din GNA poststreptococică lipsesc, de obicei, semnele extensive retiniene de fund de ochi hipertensiv : hemoragiile și exsudatele retiniene. Prezența acestora trebuie să atragă atenția asupra posibilității unui puseu acut al unei glomerulonefrite cronice, anterior latente (K.N. Drummond și B.S. Kaplan).

### 1.8.8.10. HEMOGRAMA

Poate arăta inițial o anemie moderată, normocromă, datorată hemodiluției. Se întîlnește, de asemenea, o hiperleucocitoză moderată, cu neutrofilie tranzitorie și nespecifică. Trombocitele sînt neinteresate important, semn diferențial în formele severe, oligoanurice, în care este necesară excluderea unui sindrom hemolitic-uremic. ! (la care T=↓)

### 1.8.8.11. ELECTROFOREZA PROTEINELOR URINARE

S-a demonstrat a avea o valoare deosebită în aprecierea evoluției unei glomerulopatii cu debut aparent acut, postinfecțios (Revillard). În glomerulonefrita acută poststreptococică, tabloul electroforetic este inițial acela al unei proteinurii de tip glomerular neselectiv (predomină în general proteinele cu greutate moleculară mică, M < 70 000, ca : siderofilina, proalbuminele și albuminele, dar se excretă și cantități considerabile de proteine cu M > 200 000, ca IgG). Pe măsura ameliorării tabloului clinic al bolii, proteinuria îmbracă un aspect progresiv tot mai selectiv, pentru ca în momentul intrării în faza de convalescență aspectul să fie de tip „fiziologic" (prezența în exclusivitate a fracțiunilor proteice cu M ⩽ 70 000).

Efectuarea electroforezei proteinelor urinare are o valoare deosebită și în definirea „proteinuriei reziduale", formă de vindecare cu „defect" a GN poststreptococice.

### 1.8.8.12. ALTE MODIFICĂRI SEROLOGICE

În glomerulonefrita acută poststreptococică se constată :

- valori normale sau scăzute ale properdinei în ser, sugerînd — așa cum s-a mai arătat — posibilitatea activării pe cale alternativă a complementului seric ;
- prezența complexelor imune circulante ;
- prezența $C_3$ NeF — autoanticorp IgG din clasa 7S — care crește activitatea $C_3$ convertazei (activarea complementului pe cale alternativă) ;
- concentrația IgG în ser deseori crescută (valori > 1 600 mg% la 93% din bolnavi) ;
- crioglobuline deseori prezente în ser, în fazele precoce ale bolii (conțin IgG ± IgM sau $C_3$) ;

- FR în titru > 1/32 prezent la 83% din bolnavi ;
- modificări ale factorilor coagulării întîlnite în GNA poststreptococică şi care sprijină intervenţia proceselor de coagulare intravasculară localizată sînt :

activitatea plasminică deseori crescută la debut ;

evidenţierea PDF* în sîngele şi urina bolnavilor pe toată durata evoluţiei bolii ;

$F_3$ scăzut la debut.

## 1.8.9. DIAGNOSTIC POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

### 1.8.9.1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se stabileşte pe baza criteriilor prezentate la definirea bolii. De notat însă că pentru practica curentă, criteriul histologic nu este necesar. Folosirea celorlalte criterii clinice, biologice şi evolutive încadrează bine afecţiunea.

### 1.8.9.2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Necesită eliminarea următoarelor afecţiuni :

1. *Glomerulonefritele focale.* Debutul este intrainfecţios (se numesc şi „glomerulonefrite intrainfecţioase"), în cadrul unor afecţiuni virale ale căilor respiratorii superioare sau de natură bacteriană nestreptococică (otite, preumonii bacteriene etc.). Se manifestă prin hematurie, în general microscopică şi albuminurie. Complementul seric are valori normale sau crescute. Nu există de regulă edeme, congestie circulatorie sau hipertensiune arterială. Valorile produşilor de retenţie azotată în ser şi funcţionalitatea renală sînt normale. Evoluţia este benignă, autolimitată. Pot recidiva (aspect de hematurie macroscopică intrainfecţioasă recidivantă !), dar examenul de urină şi funcţionalitatea renală rămîn normale între pusee, iar examenul de urină în perioadele intercritice este normal sau demonstrează hematurie microscopică neînsoţită de proteinurie.

2. *Sindromul hemolitic-uremic* (sindromul Gasser) — vezi cap. 1.14.

3. *Nefrita din purpura anafilactoidă Henoch-Schönlein.* Se exclude uşor, prin prezenţa tabloului caracteristic : durere articulară (sau artrită)+*rash* cutanat papular-hemoragic, cu dispoziţie predominant periarticulară şi interesînd îndeosebi membrele inferioare+manifestări abdominale (dureri abdominale colicative, hematemeză, melenă, invaginaţie intestinală sau perforaţii intestinale posibile).

4. *Pielonefrita acută sau cistitele acute hemoragice, de etiologie bacteriană sau virală.* Sînt cauze mai rare de hematurie macroscopică la copil. Diagnosticul diferenţial este posibil pe date clinice, cînd există semne sugestive pentru o infecţie a căilor urinare : disurie, polakiurie, durerea spontană sau la palpare în flanc sau în unghiul costovertebral, febra,

---

* PDF=produşi de degradare ai fibrinogenului. Se evidenţiază în mod obişnuit prin testul de gelificare cu etanol al serului şi/sau prin coagularea plasmei cu sulfat de protamină (3-P test).

sindromul toxiinfecțios. În urină se constată leucociturie abundentă (leucocite izolate sau grupate în placarde), cilindri leucocitari frecvenți în pielonefrita acută, floră abundentă prezentă la examenul direct între lamă și lamelă a urinii proaspăt emise, necentrifugate. Urocultura este obligatorie pentru confirmarea diagnosticului.

5. *Hematuriile de origine traumatică, litiazică, în malformațiile tractului urinar, în bolile hemostazei,* sînt cauze mai rare de hematurie la copil, care se exclud pe baza datelor anamnestice (traumatism în antecedentele apropiate, litiază urinară la bolnav sau în familie), a tabloului clinic (sindrom hemoragic asociat), aspectul de colică renală tipică etc.) și a examenelor radiologice (radiografie renală pe gol, urografie), a screeningului hemostazei (TS, TC, numărul trombocitelor) și a explorărilor urologice (cistoscopie, cistografie micțională).

6. *Puseele acute ale glomerulonefritelor cronice (persistente) nefamiliale și familiale (ereditare).* Diferențierea se face pe baza următoarelor elemente caracteristice :

— anamneză familială de nefropatie glomerulară ;

— prezența în antecedentele bolnavului a unor manifestări anterioare sugestive pentru o nefropatie ;

— puseele de evoluție în glomerulonefritele cronice sînt cel mai des coincidente cu infecții respiratorii acute, iar etiologia acestora este preponderent virală ;

— prezența unei anemii semnificative și a azotemiei severe de la debut ;

— complementul seric este normal sau crescut în cursul puseului evolutiv (excepție : glomerulita cronică membranoproliferativă, în care tabloul clinic este de nefrită-nefroză ; în serul bolnavului se evidențiază un factor inhibitor al complementului : $C_3$Nef, iar titrul complementului seric rămîne scăzut și între pusee) ;

— în cazurile în care puncția biopsie renală se dovedește a fi necesară (vezi tabelul 1.51, aspectul histopatologic este diferit de cel din glomerulonefrita acută poststreptococică (glomerulită focală proliferativă, membranoasă, membranoproliferativă sau difuz proliferativă).

*Tabelul 1.51*

**Indicațiile PBR în GNA la copil**
(modificat după S. C. Jordan, J. M. Lemire*, 1982)

1. Debut cu manifestări atipice ca : anurie severă (GNA malignă), sindrom nefrotic, azotemie marcată, absența evidenței serologice clare de infecție streptococică preexistentă.
2. GNA poststreptococică cu evoluție prelungită : nivele serice persistent scăzute ale $C_3$, HTA persistentă, hematurie macroscopică persistînd peste 1 lună de la debut, proteinurie reziduală (pentru afirmarea vindecării), hematurie reziduală (pentru afirmarea vindecării).
3. Reîmbolnăvirile („second attacks") în GNA poststreptococică.

7. *Glomerulonefritele persistente (cronice) secundare unor boli sistemice* (lupus eritematos diseminat sistemic, poliarterită nodoasă) se exclud pe baza datelor clinice — interesare multiorganică — și biologice

---

* JORDAN S. C., LEMIRE J. M. : "Acute glomerulonephritis. Diagnosis and treatment", *Pediat. Clin. N. Amer.*, 29 : 857, 1982.

caracteristice (fenomen LE, anticorpi antinucleari și anticorpi anti-DNA nativ prezenți).

8. *Glomerulonefritele acute de complexe imune de alte etiologii decît cea streptococică.*

Deși etiologia streptococică este de departe cea mai frecvent întîlnită în cazul glomerulonefritelor acute la copil, se cunoaște în prezent faptul că o multitudine de antigeni infecțioși, medicamentoși, toxinici ș.a. pot determina tablouri clinice similare GNA poststreptococice. S-a dovedit că — în ciuda progreselor recente ale tehnicilor de investigație — puține date imunochimice, structurale sau ultrastructurale sînt specifice pentru un anume tip etiologic de GNA, deoarece rinichiul are modalități limitate de răspunsuri inflamatorii față de diverși antigeni.

În cele ce urmează, prezentăm o listă selectivă a antigenelor demonstrate a produce GNA de complexe imune :

a) *Antigene bacteriene :* streptococ viridans, pneumococ, staphilococcus aureus, leptospira, salmonella, staphilococcus epidermidis.

b) *Antigene virale :* virusul hepatitei B, virusul citomegalic, enterovirusuri, virusul rugeolos, oncornavirusurile, virusul parotiditei epidemice ș.a.

c) *Antigene parazitare :* plasmodium malariae și falciparum, toxoplasma, schistosoma.

(Opțional)

d) *Antigene micotice :* Coccidioides immitis.

e) *Antigene medicamentoase :* săruri de aur, D-penicilamina, substanțe organomercuriale și săruri anorganice de Hg, sulfamide, captopril ș.a.

f) *Toxine :* vaccinare DPT cu doze mari sau repetată la intervale scurte, antiseruri, antivenin și antitoxine.

g) Antigene endogene : ADN, antigene tumorale („tumour associated antigens“), tireoglobulina, IgG autologe.

Toate aceste etiologii intră în discuție în fața unui tablou de GNA în care nu există argumente suficiente — anamnestice, clinice, serologice — în favoarea originii poststreptococice a acesteia.

## 1.8.10. FORME CLINICE PARTICULARE

### 1.8.10.1. FORMELE OLIGOSIMPTOMATICE

Este de subliniat extrema varietate a gravității formelor clinice de GNA poststreptococice în perioada de stare : se întîlnesc frecvent forme cu manifestări clinice estompate, în care nu există decît edeme discrete faciale sau modificări minime urinare (hematurie macroscopică rapid tranzitorie). Chiar și în aceste cazuri este indicată internarea și supravegherea bolnavului în condiții de spitalizare, deoarece se cunoaște impredictibilitatea evoluției în faza inițială a bolii, cu posibilitatea instalării rapide a complicațiilor redutabile (hipertensiune arterială, encefalopatie hipertensivă, insuficiență renală acută, congestie circulatorie).

Studiile au demonstrat, de asemenea, că în epidemiile școlare cu tulpini nefritogene de streptococ β-hemolitic sau în familiile în care apare un caz de GNA poststreptococică, monitorizarea contacților prin practicarea sistematică a examenelor de urină și determinării titrului complementului seric evidențiază un procentaj apreciabil de copii aparent sănătoși, care au anomalii semnificative ale sumarului de urină și valori scăzute ale complementului, ceea ce sugerează posibilitatea *formelor subclinice de glomerulonefrită acută poststreptococică* (K. N. Drummond, B. S. Kaplan).

### 1.8.10.2. FORMELE CU DEBUT ATIPIC

Sînt acelea în care, în prezența unor modificări urinare inițial minime sau absente, unele manifestări clinice domină tabloul clinic, putînd duce la diagnostice eronate. Între acestea, formele cu manifestări cerebrale pe primul plan (convulsii), formele cu manifestări de congestie circulatorie (și chiar tablou de edem pulmonar !), formele cu manifestări digestive (vărsături) pe primul plan și acelea cu debut dureros abdominal (pseudocolicativ) pun cele mai grele probleme de diagnostic. Mai rar, manifestările clinice și de laborator la debut pot fi acelea ale unui sindrom nefrotic. Prezența infecției streptococice premonitorii, congestia circulatorie și hipertensiunea arterială, prezența retenției azotate, scăderea complementului seric, modificările urinare tipice (proteinuria moderată, de tip glomerular neselectiv, predominanța hematuriei, prezența cilindrilor hematici, îndreaptă spre diagnosticul corect de GNA poststreptococică.

### 1.8.10.3. FORMELE CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ ACUTĂ LA DEBUT („FORMELE ANURICE" DE GNA)

90—95% din formele cu oligo-anurie la debut în cadrul GNA poststreptococice evoluează benign, cu reluarea diurezei după 3—7 zile și evoluție tipică în continuare pentru boală.

5—10% dintre formele anurice (denumite și „*forme maligne de GNA poststreptococică*") merită o descriere separată, datorită următoarelor particularități :

1 — prezența insuficienței renale acute de la debut ;

2 — hematurie macroscopică (la sondaj vezical sau spontan se obțin cîțiva ml de urină cu aspect de „spălătură de carne") ;

3 — edemele sînt minime sau absente la debut ;

4 — paloare marcată (hemograma arată o anemie moderată, a cărei patogenie nu este bine lămurită) ;

5 — frecvența hipertensiunii arteriale, cu valori severe ;

6 — precocitatea și intensitatea sindromului de retenție azotată ;

7 — probele inflamatorii sînt intens pozitive, se notează hipergammaglobulinemie considerabilă (peste 25%) ;

8 — intensitatea fenomenelor de coagulare intravasculară localizată la nivel renal (evidențierea PDF în serul și urina bolnavilor) ;

9 — histologic (puncție biopsie renală) se remarcă depuneri accentuate de fibrinogen pe versantul subepitelial al membranei bazale glomerulare și printre celulele epiteliale. Se știe astăzi că depunerea de fibrină este un stimul al proliferării epiteliale. În fapt, se notează proliferare marcată

*Tabelul 1.52*

**Tabloul evolutiv tipic al GNA poststreptococice (întîlnit în 90% din cazuri)**

| *Infecția streptococică* ↓ | *Debut (brusc)* ↓ | | *6–8 săptămîni de la debutul GNA* ↓ | *1 an de la debutul GNA* ↓ |
|---|---|---|---|---|
| Interval de latență (7–21 zile, în medie 10–14 zile) | Faza acută (perioada de stare 7–14 zile) | Faza de ameliorare (14–28 zile) | Perioada de convalescență (durată variabilă, pînă la maximum 1 an de la debutul bolii) | |
| | — prezența celor 4 sindroame cardinale ale bolii<br>— hipocomplementemie<br>— FGR ↓ Ff ↓<br>— sindrom inflamator pozitiv intens (proteine de „fază acută“ a inflamației) | — la intrarea în această etapă, bolnavii nu mai prezintă: edeme, hematurie macroscopică, supraîncărcare cardiovasculară, hipertensiune arterială, semne neurologice, hiperazotemie<br>— modificările microscopice ale urinii revin treptat la normal în 70% din cazuri<br>— dispar treptat semnele biologice ale inflamației<br>— hipocomplementemia dispare treptat<br>— FGR se normalizează treptat ca și fracția de filtrare | — la 30% din bolnavi pot persista, pe durate variabile, modificări microscopice ale urinei (albuminurie redusă cantitativ, de aspect glomerular selectiv ± microhematurie)<br>— excepțional, o nouă reinfecție cu o tulpină nefritigenă de streptococ β-hemolitic poate duce la reapariția manifestărilor caracteristice perioadei de stare (recădere, *second attack* în terminologia anglo-saxonă) | Vindecare deplină sau rareori cu sechelă (leziune glomerulară inactivă) |

epitelială, cu formarea de semilune epiteliale *(crescents)*. Tabloul histologic este de glomerulită difuz-proliferativă cu semilune epiteliale *(crescents* (K. N. Drummond şi B. S. Kaplan) ;

— evoluţia este malignă : fie funcţionalitatea renală nu se mai reia şi se produce decesul în faza de insuficienţă renală acută printr-una din complicaţiile posibile (vezi capitolul respectiv), fie după reluarea diurezei evoluţia este rapid progresivă spre insuficienţă renală cronică („glomerulonefrită rapid progresivă", K. N. Drummond şi B. S. Kaplan) ;

— în faza oligoanurică unii autori au obţinut rezultate favorabile cu tratamentul cu heparină (Kincaid Smith).

Legătura etiopatogenică cu o infecţie streptococică precedentă poate fi rareori demonstrată ; pentru aceste motive majoritatea nefrologilor actuali o tratează separat (P. Royer : „glomerulopatie cu debut aparent acut postinfecţios şi evoluţie rapid progresivă" ; K. N. Drummond şi B. S. Kaplan : *rapidly progressive glomerulonephritis* sau *omniglomerular diffuse proliferative glomerulonephritis with epitelial crescents*).

## 1.8.11. EVOLUŢIE

Din punct de vedere evolutiv s-a stabilit cu certitudine că GNA poststreptococică este o boală cu caracter autolimitat.

Evoluţia este remarcabil de similară în 90% din cazurile urmărite în clinică (vezi tabelul 1.52).

Se disting următoarele etape caracteristice :

### 1.8.11.1. INFECŢIA STREPTOCOCICĂ PREMONITORIE

Cu localizare respiratorie sau cutanată.

### 1.8.11.2. PERIOADA DE LATENŢĂ

În medie de 10—14 zile pentru cazurile ce urmează unei infecţii respiratorii streptococice, pînă la 21 de zile pentru cazurile ce urmează unei infecţii cutanate streptococice.

### 1.8.11.3. DEBUTUL GNA

În mod caracteristic acut.

### 1.8.11.4. FAZA ACUTĂ A BOLII (PERIOADA DE STARE)

În care există cele 4 sindroame cardinale ale bolii. Tipic, bolnavul are oligurie şi hematurie macroscopică, prezintă edeme, semne de supraîncărcare cardiovasculară, hipertensiune arterială. Pot surveni complicaţii cerebrale (convulsii, eclampsie, „pseudouremică" de obicei). Biologic există retenţie azotată, puseele inflamatorii sînt intens pozitive, complementul seric este scăzut. În formele severe se notează acidoză metabolică±acidemie şi hiperkaliemie. Obişnuit diureza se reia după 3—7 zile de la debut, edemele regresează, tensiunea arterială scade, semnele de congestie circulatorie se estompează pînă la 14 zile de la debut. Hematuria macroscopică se notează în cele mai multe cazuri în primele 7—10 zile de la debut. Durata fazei acute este, în medie, de 7—14 zile.

### 1.8.11.5. FAZA DE AMELIORARE

La intrarea în această etapă, bolnavii nu mai prezintă edeme, hematurie macroscopică, supraîncărcare cardiovasculară, hipertensiune arterială, semne neurologice, hiperazotemie. Modificările microscopice ale urinii dispar treptat, la 70% din bolnavi pînă la finele acestei etape de evoluție. Dispar, de asemenea, treptat, semnele biologice de inflamație și hipocomplementemia iar FGR și Ff se normalizează înainte de intrarea în următoarea fază evolutivă. Durata fazei de ameliorare este de 14—28 zile.

### 1.8.11.6. PERIOADA DE CONVALESCENȚĂ

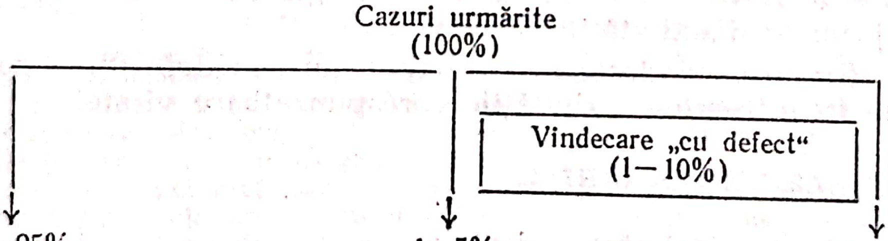
În care la unii bolnavi (maximum 30%) pot persista modificări urinare ale examenului de urină (albuminurie redusă cantitativ, de aspect glomerular selectiv±microhematurie) are o durată variabilă, pînă la maximum 1 an de la debutul bolii. Nu există alte modificări clinice sau biologice.

*Durata de evoluție (de „activitate" a bolii) pentru marea majoritate a cazurilor nu depășește 6—8 săptămîni de la debut.*

*Vindecarea bolii* se apreciază, în general, la 1 an de la debutul GNA poststreptococice. În 90% din cazuri se poate afirma vindecarea deplină a bolii ; în maximum 10% din cazuri sînt îndeplinite criteriile vindecării „cu defect", ceea ce semnifică prezența unor leziuni sechelare glomerulare ce stau la baza unei hematurii sau proteinurii reziduale, dar acestea sînt inactive, n-au potențial evolutiv ulterior (vezi tabelul 1.53).

*Tabelul 1.53*

**Evoluția glomerulonefritei acute poststreptococice la un an de la debut**



| 90—95% *Vindecare deplină* | 1—5% *Proteinurie reziduală* | 1—5% *Hematurie reziduală* |
|---|---|---|
| Minimum 1 an de la debutul GNA | Minimum 1 an de la debutul bolii | Minimum 1 an de la debutul bolii |
| Absența edemelor, a hipertensiunii arteriale, a supraîncărcării cardiovasculare, a retenției azotate | Absența edemelor, a hipertensiunii arteriale, a supraîncărcării cardiovasculare, a retenției azotate | Absența edemelor, a hipertensiunii arteriale, a supraîncărcării cardiovasculare, a retenției azotate |
| Examene de urină (repetate !), normale | *Proteinurie izolată, sub 0,5 g‰, de aspect fiziologic la electroforeză* | *Hematurie microscopică izolată* |
| Titrul complementului seric normal | Titrul complementului seric, normal | Titrul complementului seric, normal |
| Probele inflamatorii normale | Probe inflamatorii normale | Probe inflamatorii normale |
|  | În cazurile în dubiu este necesară confirmarea histologică a vindecării (PBR) | În cazurile în dubiu este necesară confirmarea histologică a vindecării (PBR) |

Caracterul benign, autolimitat, al GNA poststreptococice la copil este evidențiat și de alte constatări :

— existența unor forme rare, cu evoluție prelungită (1 pînă la maximum 3 ani de la debut, Roy Shane și colab.), în care s-a putut afirma în final vindecarea deplină prin criterii clinice, biologice și histopatologice ;

— observația că „recăderile" (reapariția tabloului clinic al perioadei de stare în cursul fazei de convalescență) sau „reîmbolnăvirile"* (apariția unei noi nefrite acute poststreptococice după afirmarea vindecării) — ambele eventualități foarte rar întîlnite în practică — evoluează în final tot către vindecare deplină sau cu sechelă.

*Pe baza unor studii epidemiologice largi, s-a putut demonstra clar că, cel puțin la copil, nu există relație de filiație GNA poststreptococică-glomerulonefrită cronică.*

## 1.8.12. TRATAMENT

### 1.8.12.1. REGIMUL DE VIAȚĂ

Se recomandă internarea în spital a tuturor cazurilor de GNA, indiferent de forma clinică, date fiind posibilitățile apariției imprevizibile a unor complicații severe.

*Repausul la pat* este indicat în faza acută a bolii, cînd există hematurie macroscopică, edeme, HTA și supraîncărcare cardiovasculară, retenție azotată.

Pe măsura intrării în faza de ameliorare, activitatea se reia progresiv în cameră.

La intrarea în faza de convalescență bolnavul se externează, cu indicația de a relua școlarizarea și — progresiv — activitatea fizică, excluzînd jocurile și activitățile fizice violente.

După afirmarea vindecării — depline sau „cu defect" — copilul își poate relua în întregime activitățile corespunzătoare vîrstei.

### 1.8.12.2. REGIMUL DIETETIC

În faza oligoanurică sînt indicate :

— restricția de lichide la 300—500 ml/$m^2$/zi plus diureza zilei precedente ;

— excluderea $Na^+$ din alimentație ;

— excluderea alimentelor bogate în $K^+$ (fructe și legume ca : citricele, roșiile, morcovii, bananele sau sucurile unora dintre acestea) ;

— asigurarea unui minimum caloric de 300—400 Kcal/$m^2$/zi, pentru a reduce catabolismul proteinelor endogene. Necesarul caloric va fi asigurat prin aportul hidrocarbonatelor, din care se indică minimum 100 g/$m^2$/zi (sub forma dulcețurilor, a gemurilor de fructe, șerbeturilor preparate în casă, zahărului, mierii de albine, fructelor) și a lipidelor (frișcă, smîntînă, unt, proaspete) ;

---

[*] denumite în literatura anglo-saxonă *seckond attacks* (atacuri secundare).

### Exemplu de regim dietetic în GNA poststreptococică

*Principii generale :*

Regim desodat.

Lichide: restricție în perioada de oligurie și edeme. Schema de calcul:

$$\boxed{\text{Total lichide/24 ore} = 300-500\ \text{ml/m}^2 + \text{diureza zilei precedente}}$$

unde $Sc = \dfrac{4\,G\,(kg) + 7}{G\,(kg) + 90} = m^2$.

Aportul de proteine va fi adaptat fazei evolutive a GNA.

*Stadiul I*

*Indicații :*

- în faza acută a bolii, cît timp există: retenție hidrosalină (edeme ± hipertensiune arterială ± semne de supraîncărcare cardiovasculară) și sindrom de retenție azotată;
- durata: primele 2–3 zile de la debut.

*Compus din :* Regim hidrozaharat

- lichide totale calculate după schema de mai sus, administrate ca: ceai, compot de fructe (inclusiv fructele: mere, cireșe, pere, struguri), sucuri de fructe [naturale! = suc de mere, citrice* (lămîi, portocale, grape-fruits), suc de roșii];
- glucide (minimum 100 g/m²/zi) sub formă de: marmelade de fructe, dulceață, gem, miere de albine, zahăr;
- aportul caloric minim trebuie să fie de 300–400 kcal/m²/zi.

*Stadiul al II-lea*

*Indicații :*

- în faza acută a bolii, după primele 2–3 zile;
- durata: pînă la sfîrșitul primei săptămîni de la debut.

*Compus din :* Regim hidrozaharat + fructe + salată de crudități + lipide* (ulei, unt, frișcă, smîntînă – proaspete).

La dulciurile și lichidele stadiului anterior se adaugă:

- 3 mese de fructe a 200–250 g (mere, pere, struguri, cireșe, banane, citrice) administrate sub formă de: compot, mere coapte cu zahăr, salată de fructe + sirop de zahăr, fructe + zahăr + 30 g frișcă proaspătă*;
- 2 mese de cartofi fierți sau copți (100–150 g) + salata de crudități (salată verde, morcovi, castraveți, ardei grași, roșii) + 10–15 g ulei și suc de lămîie, *sau*: fasole verde soté + 10 g unt*, soté de morcovi + 10–15 g ulei și suc de lămîie.

*Stadiul al III-lea*

*Indicații :*

- dispariția semnelor de retenție azotată;
- în caz că nu a existat retenție azotată anterior, după a 7-a zi de la debut.

*Durata*: din a 7-a – a 10-a zi de la debut.

*Compus din :* regimul anterior + adaos de proteine** 0,5 g/kg

*Exemplu de regim :*

Ora 8,00: 1 felie pîine (20 g) fără sare + 10 g unt + dulceață, marmeladă sau gem de fructe 25 g, 200 g ceai 5%–10% zahăr;

---

* Conținut bogat de K: atenție în caz de hiperpotasemie!

** Exemplul este al unui copil în vîrstă de 7—8 ani, cu greutate de 35 kg (după ce au dispărut edemele !).

Orele 10,00 şi 16,00: 200—250 g fructe + zahăr + 30 g frişcă proaspătă *sau* 150—200 g fructe crude, compot, sub formă de salată de fructe cu zahăr;

Ora 13,00: —200 g cartofi fierţi sau copţi + 10 g unt + 100—150 g salată de crudităţi + 15 g ulei + suc de lămîie sau oţet de fructe *sau:* 150 g cartofi prăjiţi *sau:* 150—200 g legume fierte (dovlecei, conopidă, spanac) + 15 g unt *sau:* 150—200 g supă de zarzavat + legumele pasate + fidea 20 g *sau:* şniţel de legume cu smîntînă (morcovi 120 g, varză 100 g, ţelină 20 g, griş 5 g, unt 10 g, smîntînă 60 g) *sau:* pilaf cu sos de roşii proaspete (orez 50 g, roşii 150 g, morcovi 100 g, zahăr 5 g, ţelină 25 g, pătrunjel 25 g, unt 10 g, dafin);
— 1 felie pîine (20 g), fără sare

Ora 20,00: 150—200 g griş cu lapte + zahăr sau orez cu lapte cu dulceaţă sau sos de zahăr ars *sau:* 200 g compot de fructe sau fructe crude, coapte.

*Stadiul al IV-lea*

*Indicaţii:*

— în continuarea regimului anterior, în faza de ameliorare rapidă (de dispariţie a edemelor, hematuriei, macroscopice, hipertensiunii arteriale, semnelor de congestie circulatorie).

*Durata:* din ziua a 10-a—a 14-a de la debut.

*Compus din:* regimul anterior + proteine 1 g/kg

La alimentele prescrise regimului anterior se adaugă brînză de vaci 50—75 g la macaroane fierte (40—50 g cîntărite înainte de fiert), cu unt *sau* la mămăliguţă (200 g) cu unt sau smîntînă proaspătă, de două ori pe zi (la masa de prînz şi seara).

*Stadiul al V-lea*

*Indicaţii:*

— în continuarea regimului anterior, în faza de ameliorare a bolii.

*Durata:* a 3-a săptămînă de evoluţie a bolii.

*Compus din:* regim cu proteine 1 g/kg/zi, 4 zile pe săptămînă şi 1,5—2 g/kg/zi timp de 3 zile pe săptămînă

La stadiul precedent se adaugă de 3 ori pe săptămînă, la masa de prînz, 100—150 g carne fiartă (rasol de vacă sau pasăre), grătar de vacă, peşte alb fiert (rasol cu legume).

*Stadiul al VI-lea*

*Indicaţii:*

— în continuarea stadiului anterior, în faza de ameliorare a bolii.

*Durata:* din a 4-a pînă într-a 6-a—a 8-a săptămînă de evoluţie.

*Compus din:* regim echilibrat, moderat hiposodat, cu aport normal de proteine pentru vîrstă

La alimentele stadiului precedent se adaugă:
- lapte 200—250 ml zilnic, dimineaţa sau seara;
- budincă cu ou (macaroane + brînză de vaci şi ou *sau* cartofi *au gratin sau* mămăliguţă cu brînză de vaci şi ou), dimineaţa sau seara *sau* 1 ou fiert + pîine fără sare, dimineaţa;
- prăjituri fără bicarbonat de Na (cornuleţe cu marmeladă, gem sau rahat *sau* plăcintă cu mere sau brînză de vaci) la prînz.

*În stadiul de convalescenţă*

se recomandă, pînă la afirmarea vindecării:
- un regim alimentar complet, normocaloric, normolipidic, normoproteic;
- pîinea va fi preparată normal (nu pîine fără sare);
- regimul cuprinde 250—500 ml lapte zilnic;
- aport bogat de fructe şi legume proaspete;
- adaos moderat de sare (1—2 g NaCl/zi, în afara sării aduse de alimente).

— în cazurile în care aportul oral este imposibil din cauza vărsăturilor, lichidele vor fi administrate sub formă de soluție de glucoză 20—30%, prin perfuzie plasată într-o venă centrală ;

— proteinele vegetale și animale vor fi excluse din alimentație în perioada de retenție azotată.

Pe măsura reluării diurezei și a scăderii azotemiei, se îmbogățește treptat regimul, introducîndu-se inițial proteine vegetale, apoi și proteine animale cu valoare biologică înaltă (brînza de vaci, carnea, oul, în final laptele)*.

În perioada de convalescență regimul va fi normocaloric, normoproteic, bogat în vitamine, păstrîndu-se o moderată restricție a NaCl (1—2 g/zi, în afara clorurii de sodiu aduse de alimente).

După afirmarea vindecării, regimul alimentar va fi normal, conform cu standardele vîrstei.

Un exemplu de regim dietetic în GNA poststreptococică îl prezentăm în tabelul 1.54.

### 1.8.12.3. TRATAMENTUL ANTIBIOTIC

Este indicat dacă există evidențe clinice de infecție streptococică activă — faringiană sau cutanată — în momentul internării sau dacă examenele bacteriologice inițiale (exsudatul faringian, culturile din leziunile cutanate) au izolat streptococic β-hemolitic din grupul A.

Se recomandă :

— folosirea Penicilinei „G“ cristaline, în doză de 50 000, maximum 100 000 u/kg/zi, în 4 prize zilnice, intramuscular, timp de 10 zile ;

— în caz de alergie la penicilină : Eritromicină 30—50 mg/kg/zi în 4 prize zilnice, aceeași durată de timp ;

— în caz de asociere : streptococ β-hemolitic și stafilococ patogen penicilinazo-secretor în exsudatul faringian se va asocia penicilinei un antistafilococic penicilinazo-rezistent (de tipul Oxacilinei, 50—100 mg/kg/zi, în 4 prize), pe cale orală.

Tratamentul antibacterian va fi monitorizat bacteriologic corespunzător, pentru evidențierea sterilizării.

De prudență — pentru evitarea reinfecției stroptococice posibile — recomandăm în continuarea penicilinoterapiei, profilaxia cu Moldamin (600 000 u.i./săptămînă i.m.), dar numai pînă la intrarea în faza de convalescență și externarea din spital.

Spre deosebire de RAA, nu este indicată profilaxia reinfecțiilor streptococice pe termen lung**.

### 1.8.12.4. TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Complicațiile sînt posibile în faza acută a bolii (primele 7—14 zile) Subliniem încă o dată necesitatea internării și monitorizării adecvate pentru depistarea lor.

---

* care aduce un aport mai bogat de Na+, de cca 200 mg la litru.

** Șansa unei reinfecții cu altă tulpină nefritigenă este rară statistic, iar reîmbolnăvirile, după cum s-a arătat anterior, nu modifică semnificativ evoluția și prognosticul bolii.

Complicațiile cel mai frecvent întîlnite în practică sînt :

a) *Insuficiența renală acută.* Tratamentul acesteia este înfățișat în capitolul respectiv (vezi cap. 1.16).

b) *Hipertensiunea arterială.* Se accentuează asupra labilității valorilor tensionale în GNA (posibilitatea unor urcări bruște ale TA !), ceea ce impune o minitorizare atentă a tuturor cazurilor în faza acută, cu măsurarea TA la intervale de 4—6 ore (pentru valori normale vezi tabelul 1.55).

*Tabelul 1.55*

**Valorile normale ale tensiunii arteriale la copil**
(după S. Londe și colab.)*

| Vîrsta | Sexul | presiunea arterială sistolică | | presiunea arterială diastolică | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Valorile medii (Percentil 50) | Valoare** extremă (Percentil 90) | Valorile medii (Percentil 50) | Valoare** extremă (Percentil 90) |
| 4—6 ani | ♂ | 100 mmHg | 110—115 mmHg | 55—65 mmHg | 70—75 mmHg |
| | ♀ | 100 mmHg | 110—115 mmHg | 60—65 mmHg | 75 mmHg |
| 6—10 ani | ♂ | 105—115 mmHg | 120—125 mmHg | 60—65 mmHg | 75—80 mmHg |
| | ♀ | 105—115 mmHg | 120—125 mmHg | 60—65 mmHg | 75 mmHg |
| 10—14 ani | ♂ | 115—120 mmHg | 125—130 mmHg | 70 mmHg | 80—85 mmHg |
| | ♀ | 115 mmHg | 115—120 mmHg | 65 mmHg | 75—85 mmHg |

* După S. LONDE, J. J. BOURGOGNIE, A. M. ROBSON, D. GOLDRING: „Hypertension in apparently normal children", *J. Pediat.*, *78*, 569, 1971.

** *Măsurătorile care depășesc repetat valorile T.A. pentru percentilul 90 corespunzător vîrstei sînt considerate indicative pentru hipertensiune arterială !*

Valorile ușor și moderat crescute ale TA necesită :

— repaus la pat ;

— respectarea strictă a restricțiilor hidrosaline ;

— sedare cu doze mici de fenobarbital p.o. (3 mg/kg/zi).

*Dacă valorile tensionale nu se modifică după 12—24 ore de tratament sau în caz de presiune diastolică peste 95 mmHg, însoțită sau nu de : encefalopatie hipertensivă, semne de congestie circulatorie, edem pulmonar acut, este indicat tratamentul antihipertensiv medicamentos.*

În situațiile de extremă urgență (encefalopatie hipertensivă, edem pulmonar acut), *tratamentul de urgență* constă în : sîngerare (50—100 ml) sau administrarea unui diuretic saluretic activ, cu instalare rapidă a acțiunii : furosemid 1—2 mg/kg i.m. sau i.v. ; Diazoxid$^{(R)}$, 5—10 mg/kg i.v. sau α-metil-DOPA (Aldomet$^{(R)}$) i.v. lent, 5—15 mg/kg/doză, în timp de 20—60 minute.

În absența acestora sau în situații mai puțin urgente, putem folosi :

— Rezerpina (Raunervyl$^{(R)}$) i.m. sau i.v., doză de 0,07 mg/kg+Hidralazină (Hipopresol$^{(R)}$) 0,1—0,3 mg/kg i.m. sau i.v. lent (5—10 min). Dozele se pot repeta după 2—3 ore, dacă valorile nu scad. Rezerpina se poate administra de maximum 2 ori în 24 de ore, hidralazina de 3—4 ori în 24 de ore. Nu se administrează doze unice de Raunervyl mai mari de 2 mg la copil.

În caz de răspuns favorabil*, tratamentul se poate continua *per os*, cu următoarele posibilități :

— Rezerpină (Hiposerpil) 0,03—0,07 mg/kg, p.o.+hidralazină (Hipopresol) 0,5—2 mg/kg/zi, p.o., în 3 prize ;

— Hidroclorotiazidă (Nefrix) 2 mg/kg/zi, p.o., în 2 prize+hidralazină (Hipopresol) 2—4 mg/kg/zi, p.o., în 3 prize ;

— Alfametil-dopa (Aldomet) 20—40 mg/kg/zi, p.o., în 4 prize ;

— Propranolol 1 mg/kg/zi, p.o., în 2 prize ;

— Prazosin 1—5 mg/kg, p.o., în 3 prize ;

— Clonidină 0,2—0,8 mg/zi, p.o., în 2—3 prize.

Tratamentul antihipertensiv se suprimă după reluarea diurezei, dispariția edemelor și a semnelor de congestie circulatorie.

c) *Congestia circulatorie.* Atitudinea constă în :

— radiografie cardiopulmonară pentru aprecierea dimensiunilor cordului și depistarea semnelor de stază pulmonară ;

— restricție de Na+ și lichide (vezi mai sus) ;

— tratament antihipertensiv (vezi mai sus) ;

— tratament depletiv : Furosemid 1—2 mg/kg/zi i.m. sau i.v. ;

— în cazurile refractare sau progresive : flebotomie, dializă peritoneală cu lichide hipertone.

d) *Manifestările cerebrale („eclampsia pseudouremică“).* Se indică :

— restricție de apă și sodiu (vezi mai sus) ;

— mijloace depletive** (diuretice i.v., flebotomie, vezi mai sus) ;

— tratament antihipertensiv de urgență (vezi mai sus) ;

— administrarea de diazepam i.v., 0,25 mg/kg/doză, lent în caz de convulsii ;

— dializă peritoneală cu lichide hiperosmolare în cazurile severe ;

— monitorizarea și — la nevoie — protezarea funcției respiratorii.

e) *Tratamentul hiponatremiei de diluție*, de obicei moderată, se realizează cel mai prudent prin restricția aportului exogen de apă și administrarea de Furosemid 1—2 mg/kg/zi intravenos sau intramuscular.

f) *Tratamentul hiperkaliemiei.* În formele în care nu există manifestări severe de insuficiență renală acută, hiperkaliemia în GNA poststreptococică are valori de obicei moderate. Prezența sa impune :

— restricția severă a aportului de K+ exogen (vezi mai sus) ;

— monitorizarea valorilor K+ în SEC prin executarea ECG și ionogramei zilnice ;

— frenarea catabolismului proteic endogen prin asigurarea minimului caloric bazal ca aport de glucide și lipide (vezi mai sus) ;

— administrarea de Furosemid 1—2 mg/kg/24 ore i.v. sau i.m..

Dacă valorile K+ depășesc 6,5 mEq/l sînge, dar sînt inferioare la 7,5 mEq/l sînge, administrarea de rășini schimbătoare de ioni : KAYEXA-

---

* T.A. s-a redus la valori considerate ca „sigure“ : T.A. sistolică < 120 mmHg, T.A. diastolică< 90 mmHg (K. N. Drummond, B. S. Kaplan).

** Administrarea de substanțe osmotice — ca Manitol — i.v. este riscantă, expunînd la pericolul precipitării supraîncărcării cardiovasculare.

LATE(R) 1 g/kg, în soluție 30—40%, în glucoză 5%, *per os* sau în clismă, scad valorile potasemiei cu aproximativ 1 mEq.

Dacă valorile potasemiei depășesc 6,5 mEq/l și se asociază cu modificări ECG semnificative (lărgirea complexului QRS, apariția de extrasistole ventriculare) sînt indicate ca măsuri de urgență: administrarea de calciu gluconic i.v. lent, în interval de 15—30 minute (10—15 mg Ca elemental/kg sau 0,55 ml/kg soluție gluconat de calciu 10%) sub monitorizare ECG și de $NaHCO_3$, 3 ml/kg soluție 8,4%, diluat într-o cantitate egală de glucoză 5%, i.v., într-un interval de 15—30 minute. Ambele substanțe terapeutice au doar efecte pe termen scurt. Un efect mai îndelungat asupra hiperkaliemiei îl are administrarea i.v. de glucoză soluție 33% sau 50%, 1—3 ml/kg+1 U. insulină cristalină pentru fiecare 5 g glucoză. Cazurile refractare la terapia anterioară sînt indicații pentru dializa peritoneală.

### 1.8.12.5. TRATAMENTUL CU HEPARINĂ ÎN FORMELE MALIGNE

Alături de măsurile consacrate tratamentului insuficienței renale acute, în formele maligne de GNA, unii autori (Kincaid-Smith) au obținut rezultate favorabile cu terapie anticoagulantă: heparină 100 u.i./kg la 6 ore, inițial i.v., apoi i.m., pe toată durata perioadei oligoanurice și sub monitorizare hematologică (timp de coagulare, timp de protrombină, toleranță la heparină, evidențierea PDF în serul și urina bolnavilor). Există însă și autori care contestă efectul favorabil al terapiei anticoagulante.

## 1.8.13. PROFILAXIE

Există evidențe că tratarea corectă a infecțiilor faringiene streptococice cu Penicilină „G“ parenteral reduce la jumătate numărul complicațiilor renale; pentru infecțiile cutanate posibilitatea profilaxiei cu antibiotice nu este clară în prezent (K. N. Drummond, B. S. Kaplan).

## 1.8.14. PROGNOSTIC

Este excelent pentru toate cazurile care depășesc stadiul acut al bolii. Vindecarea deplină se realizează la 90% din acești bolnavi. Așa cum s-a mai arătat anterior, nu există nici un fel de evidență în sensul unei evoluții posibile spre insuficiență renală cronică la copil.

Mortalitatea în faza acută a bolii este mică (sub 1%) și se datorește complicațiilor majore survenite în perioada de stare (insuficiența renală acută, hipertensiunea arterială severă însoțită de complicații neurologice, supraîncărcarea cardiovasculară severă). Majoritatea acestor complicații beneficiază de tratament, cu condiția supravegherii în spital a cazurilor și recunoașterii prompte a momentului apariției lor.

## 1.8.15. DISPENSARIZARE

După intrarea în faza de convalescență este indicată supravegherea clinică și prin intermediul examenelor de urină efectuate lunar a tuturor cazurilor de GNA poststreptococică, prin policlinica teritorială.

Asanarea focarelor cronice de infecție adenoamigdaliană nu este indicată mai înainte de 3—6 luni de la externarea din spital ; nu există nici o evidență că ea ar modifica semnificativ evoluția cazurilor de GNA poststreptococică.

La împlinirea a 1 an de la debut, este indicată efectuarea unui bilanț ambulatoriu, clinic și biologic complet, care să permită afirmarea vindecării (vezi „Criteriile de afirmare a vindecării").

O dată afirmată vindecarea — deplină sau „cu defect" — nu este necesară urmărirea deosebită a bolnavilor în continuare.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ARION C., DRAGOMIR D., POPESCU VALERIU — „Glomerulonefrita acută poststreptococică, partea I", *Pediatria,* 1981, 30, 2, 125.
2. BLÄKER F. — „Imunopathologie glomerulärer Nierenkrankungen des Menschen", *Z. Kinderheilk.,* 1974, 122, 741.
3. BRUCKNER I. — „Glomerulonefrita acută streptococică", în : „Medicina internă", vol. I (sub redacția I. Bruckner), Ed. medicală, București, 1979, p. 630—635.
4. FICA V., COSTICĂ I. I. — Explorarea morfofuncțională a rinichiului în practica medicală", Ed. medicală, București, 1969, p. 237—241.
5. GEORGESCU L. — „Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie", Ed. medicală, București, 1978, p. 85—95.
6. MICHAEL A. F., DRUMMOND K. N., GOOD R. A., VERNIER R. L. — "Acute poststreptococcal glomerulonephritis : Immune depozit disease", *J. clin. Invest.,* 1968, 45, 237.
7. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Glomerulonefrita acută poststreptococică, partea a II-a", *Pediatria,* 1981, 30, 3, 219.
8. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Nefrologie pediatrică", Litografia IMF, București, 1981.
9. ROYER P., HABIB R., MATHIEU M., BROYER M. — „Néphrologie pédiatrique", ed. a 2-a, Flammarion Med. Sci., Paris, 1975, p. 174—272.
10. RUBIN I. M., BARRAT T. M. (sub red.) — "Pediatric Nephrology", Ed. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1975, p. 530—568.
11. RUDOLPH A. M. (sub red.) — "Acute glomerulonephritis" (sub red. Chester M. Edelmann jr.), în : "Pediatrics", ed. a 16-a, A.C.C. New York, 1977, p. 1 266—1 272.
12. STRÖDER J. — „Streptokokkeninfekte des Kindes aus neur Sicht", *Kinderärztl,* 1979, 10, 9.
13. THOENES W. — „Pathomorphologische Prinzipien und Formen der Glomerulonephritis", *Z. Kinderheilk.,* 1974, 122, 728.
14. ȚURCANU L., SABĂU I. — „Nefrologie pediatrică", Ed. medicală, București, 1977, p. 117—137.
15. VASILIU G., GEORMĂNEANU M., POPESCU V. — „Medicamente folosite în terapeutica pediatrică", Ed. medicală, București, 1979, p. 210—226.
16. VAUGHAN V. C., MCKAY R. J., BEHRMAN R. E. (sub red.) — "Diseases of the glomerulus. Acute glomerulonephritis", în : K. N. Drummond, B. S. Kaplan : "Nelson Textbook of Pediatrics", ed. a 11-a, Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia—Toronto—London, 1979, p. 1 490—1 494 și 1 501—1 506.

17. ZABRISKIE J. B. — "The role of streptococci in human glomerulonephritis", *J. exp. Med.*, 1971, 134, 180.
18. ZOSIN C. (sub red.) — „Nefrologie clinică", Ed. medicală, București, 1979, p. 152—194.

## 1.9. SINDROMUL NEFROTIC

### 1.9.1. DEFINIȚIE

Sindromul nefrotic este un sindrom clinic și biochimic care se poate dezvolta în cursul evoluției multor boli renale, de etiologie cunoscută sau necunoscută în prezent, și caracterizat prin : edeme generalizate, cel mai ① des masive ; proteinurie masivă (mai mare de $2g/m^2$/zi sau mai mare de ② 0,1 g/kg/zi) ; hipoproteinemie (proteine serice totale sub 5,6 g%) și disproteinemie ③ ④ (hipoalbuminemie : albumine serice sub 2,5 g% ; hipogamaglobulinemie — gama-globuline sub 0,6 g% ; hiperalfa$_2$-globulinemie — alfa$_2$ globuline peste 0,9 g% ; hiperbeta-globulinemie — beta-globuline peste 1,1 g%).

Neobligatorii, nefiind comune tuturor formelor, se întîlnesc : hiperlipemie ⑤ (lipide serice totale peste 900 mg%) și hipercolesterolemie (colesterolul ⑥ seric peste 220 mg%).

### 1.9.2. ETIOLOGIE, CLASIFICARE

Sindromul nefrotic se poate dezvolta în cursul evoluției unei boli renale precizate sau în cursul unor afecțiuni sistemice cu interesare renală.

Această categorie poartă numele de *sindroame nefrotice secundare*. În cele mai multe cazuri însă, la copil, sindroamele nefrotice se dezvoltă independent de orice altă boală renală sau sistemică, fiind clasificate în rîndul *sindroamelor nefrotice primitive*.

O clasificare a sindroamelor nefrotice ale copilului este înfățișată în *tabelul 1.56*.

În afara acestei clasificări etiologice, în practica nefrologică este utilă și o altă împărțire, pe baza unor caracteristici clinice, biologice, pe baza răspunsului la terapie, a evoluției și prognosticului în „sindroame nefrotice pure" și „sindroame nefrotice impure" („nefrită-nefroză" în vechea terminologie clinică). Între aceste categorii și cele rezultate din clasificarea etiologică existentă în general o bună suprapunere. De asemenea, studiile histopatologice, efectuate prin PBR, au dovedit că sindroamele nefrotice pure au alt substrat lezional decît cele impure, încît aceste două noțiuni pot rămîne ca diagnostice utile „de lucru" în practică.

*Tabelul 1.56*

### Clasificarea sindroamelor nefrotice la copil după etiologie

I. SINDROAME NEFROTICE SECUNDARE (IMPURE)

a) asociate unei nefropatii primare de cauză cunoscută sau necunoscută

1. GNA (rar, tranzitoriu)
2. *Glomerulonefrită membranoproliferativă* (10%)
3. Glomerulonefritele persistente familiale
4. Alte forme de glomerulonefrită persistentă nefamilială: epitelial sau difuz proliferative, *glomeruloscleroza focală* (10%)

b) unor tulburări circulatorii:

1. Tromboza venei renale
2. Pericardită constrictivă
3. Insuficienţa cardiacă congestivă cronică

c) unor toxice sau induse medicamentos:

1. Trimetadiona
2. Penicilamina (Cuprenil)
3. Săruri de aur şi alte metale grele
4. Înţepătura de albine
5. După vaccinare antivariolică
6. După seroterapie, alţi alergeni

d) interesării renale din boli sistemice

1. Bolile ţesutului conjunctiv:
   *Lupus eritematos sistemic, dermatomiozită, poliarterită nodoasă*
2. Sifilis congenital sau cîştigat
3. Purpura vasculară anafilactoidă (Henoch-Schönlein)
4. Amiloidoza
5. Diabetul zaharat
6. Nefrita de *shunt*
7. Hepatita cu antigen HBs
8. Endocardita bacteriană subacută
9. Malaria
10. Sicklemia
11. Boala incluziilor citomegalice

II. SINDROAMELE NEFROTICE PRIMARE (PURE)

| | |
|---|---|
| *Sindroamele nefrotice idiopatice* (pînă la 80% din cazuri la copil) | *Boala cu leziuni glomerulare minime* (sinonim: nefroza lipoidă a copilului) |
| | Sindromul: nefrotic congenital şi familial (rar) |

N.B. Încadrate şi subliniate sînt categoriile de sindroame nefrotice care au cea mai mare frecvenţă la copil.

Tabelul 1.57 înfățișează clasificarea clinico-evolutivă a sindroamelor nefrotice ale copilului.

Tabelul 1.57

⑨

**Clasificarea clinico-evolutivă a sindroamelor nefrotice ale copilului**

| *Sindroamele nefrotice „pure“ (caracteristici distinctive)* | *Sindroamele nefrotice „impure“ (caracteristici distinctive)* |
|---|---|
| ① Proteinurie de tip selectiv la electroforeza proteinelor urinare (fracțiuni cu greutate moleculară pînă la $M = 100\,000$, în general albumină, siderofilină; absența fracțiunilor cu greutate moleculară mare, ca de exemplu IgM | Proteinurie de tip neselectiv (în cazurile extreme pînă la aspectul „în ser diluat“ al urinii la electroforeză) |
| ② Prezența numai la debut, neobligatorie, cu caracter tranzitoriu, a unei hematurii microscopice | Hematurie macroscopică și/sau microscopică, peste 1 lună de la debutul bolii |
| ③ Prezența numai la debut, neobligatorie, cu caracter tranzitoriu a HTA | Hipertensiune arterială frecventă și persistentă |
| ④ Prezența neobligatorie, numai la debut, în faza oligurică a retenției azotate | Sindrom de retenție azotată persistînd după reluarea diurezei |
| ⑤ Titrul C′ seric normal | Titrul C′ seric scăzut în 1/3 din cazuri |
| ⑥ Răspuns bun la corticoterapie: doar 5% din copiii cu sindrom nefrotic pur primitiv (= nefroză lipoidă) sînt primar steroidorezistenți (Habib și colab., White și colab.) | Răspuns în general prost la corticoterapie (un procentaj mic din cazuri răspund — complet sau incomplet — la administrarea de cortizon în doze mari și timp îndelungat) |
| ⑦ Prognostic în ultimă instanță favorabil, în general (vindecare după 1—4 ani de evoluție, în care prezintă „recidive“) | Prognostic nefavorabil (evoluție în general spre insuficiență renală cronică și *exitus* în uremie terminală) |
| ⑧ Histologic: absența leziunilor glomerulare sau „leziuni glomerulare minime“ (vezi anatomie patologică) | Histologic: leziuni de „glomerulită“, scleroză-glomerulară focală etc. |
| ⑨ Se suprapun în general peste sindroamele nefrotice „primitive“ din clasificarea etiologică | Se suprapun în general peste sindroamele nefrotice secundare din clasificarea etiologică |

## 1.9.3. PATOGENIE

A - B - C

Așa după cum se poate anticipa din definiția și clasificarea etiologică a sindroamelor nefrotice, concepția actuală este că sub acest nume se includ categorii diferite de boli sub raport patogenic.

Se apreciază cel puțin 3 mecanisme patogenice pentru sindroamele nefrotice ale copilului.

①

### 1.9.3.1. MECANISME IMUNOALERGICE

a) **Sindroamele nefrotice în cadrul bolilor de complexe imune.** Sînt sindroame nefrotice produse în cadrul unor stări patologice de conflict antigen-anticorp, cu formarea de complexe imune și depozitarea lor în rinichi (analog mecanismului de producere al GNA poststreptococice). Depunerea de complexe imune declanşează o inflamaţie imună la nivel renal, avînd drept expresie histopatologică diferite tipuri de „glomerulită". După evoluţia autolimitată sau autoîntreţinută a conflictului imunologic, sindroamele nefrotice din acest grup vor avea o evoluţie între vindecare sau către persistenţa inflamaţiei glomerulare şi în final, către insuficienţa renală cronică. Exemple de sindroame nefrotice produse prin boli de complexe imune sînt : sindromul nefrotic din lupusul eritematos sistemic, nefrita din boala de *shunt*, sindromul nefrotic din endocardita bacteriană subacută, paludism, infecţia cu virus hepatitic B (prezenţa AgHBs) etc.

b) **Sindroamele nefrotice produse prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară** sînt cele întîlnite în evoluţia unor glomerulonefrite rapid progresive („subacute" în vechea clasificare Monasterio şi Gianpalmo), în care evoluţia se face rapid spre insuficienţă renală cronică, d'emblée, cu *exitus* în uremie terminală după maximum 6—12 luni de la debut. Sînt rare la copil.

c) **Sindroamele nefrotice evoluînd la copii cu alergie de tip reaginic,** în cadrul unor polinoze, la care recidivele afecţiunii renale survin sezonier (în sezonul de expunere la alergen). Se acompaniază de o creştere a IgE plasmatice şi de alte simptome alergice. Gerber şi Paronetto au găsit depuneri de IgE în rinichi, de-a lungul pereţilor capilari, ceea ce sugerează tot un mecanism de tipul „complexelor imune", în care însă intră în componenţă IgE.

### 1.9.3.2. SINDROAME NEFROTICE CU MECANISM TOXIC

B

Este greu de distins în ce măsură sindroamele nefrotice produse de unele toxice exogene (în general medicamentoase) nu sînt expresia unei alergii medicamentoase ; experimental însă s-a dovedit efectul patogen local al unor substanţe ca trimetadiona, sărurile de aur (W. W. McCrory). Morfologic (şi electronomicroscopic) membrana bazală glomerulară în aceste cazuri este normală ; se găsesc însă modificări biochimice ale colagenului din peretele capilar şi alterări ale sialoproteinelor ce acoperă pedicele, modificări ce par să fie responsabile de perturbarea funcţiei filtrului glomerular.

### 1.9.3.3. SINDROAME NEFROTICE CU MECANISM PATOGENIC INSUFICIENT PRECIZAT ÎN PREZENT

C

Este cazul nefrozei lipoide (sindromul nefrotic pur, primitiv), care constituie categoria predominantă la copil. Conform unei concepţii actuale (R. J. Shalboub, 1974), aceste cazuri ar fi expresia unei perturbări a imunităţii celulare şi, mai precis, o tulburare tranzitorie a maturării imunităţii mediate celular. În această condiţie, ar rezulta o anomalie sistemică a limfocitelor T dependente, avînd ca rezultat secreţia unui mediator circulant toxic pentru membrana bazală glomerulară (factor de permeabilizare a membranei bazale glomerulare, identificat de altfel experimental).

Ca argumente în favoarea unui astfel de mecanism de producere, autorul aduce unele observații de mult timp cunoscute la bolnavi cu sindroame nefrotice pure, primitive :

— lipsa răspunsului umoral (de anticorpi) la vaccinări ;

— existența de remisiuni induse în rujeolă, care modifică imunitatea celulară (o deprimă !) ;

— beneficiul terapeutic al corticoterapiei și ciclofosfamidei care acționează asupra limfocitelor (efect limfocitoclazic) ;

— existența unor sindroame nefrotice în cadrul bolilor caracterizate prin proliferarea limfocitelor (boala Hodgkin).

Trebuie să subliniem însă că pînă în prezent nu a fost realizat un model experimental satisfăcător pentru nefroza lipoidă.

### 1.9.4. FIZIOPATOLOGIE

Indiferent de mecanismul de producere, perturbarea centrală în sindroamele nefrotice este *permeabilitatea crescută a membranei bazale glomerulare pentru proteine*[*]. Aceasta conduce la o filtrare crescută a proteinelor și depășindu-se capacitatea maximă de transport a celulelor tubului proximal pentru diferitele fracțiuni proteice — *la o eliminare crescută de proteine în urină.* În urina bolnavilor cu nefroză lipoidică se întîlnesc de obicei eliminări crescute de albumine, transferină (siderofilină), eventual de IgG și mai puțin de alte proteine cu greutate moleculară mare (IgM, lipoproteine serice).

Pierderile crescute de proteine în urină, dar și catabolismul proteic crescut la bolnavii cu sindrom nefrotic și — rareori, dar dovedit — pierderile crescute de proteine în tubul digestiv, duc la apariția *hipoproteinemiei*. Faptul că *clearance*-urile relative ale diferitelor proteine plasmatice sînt, în general, în raport invers cu greutatea moleculară, explică producerea concomitentă a *disproteinemiei* (hipoalbuminemie și hipogamaglobulinemie, hiper-alfa$_2$-și hiper-beta-globulinemie).

Scăderea albuminelor serice duce la scăderea presiunii coloid osmotice, creșterea gradientului de presiune în sectorul arteriolar al capilarului și reducerea acestui gradient în sectorul venular al acestuia, avînd ca rezultat *perturbarea schimburilor lichidiene între sectorul intra și extravascular, redistribuția apei din sectorul extracelular, cu creșterea apei interstițiale și scăderea apei intravasculare* (hipovolemie).

Hipovolemia constituie stimulul declanșării unor complicate mecanisme endocrine de contrareglare :

— ***activitatea mecanismului renină-aldosteron*** prin scăderea presiunii în arteriola aferentă glomerulară ;

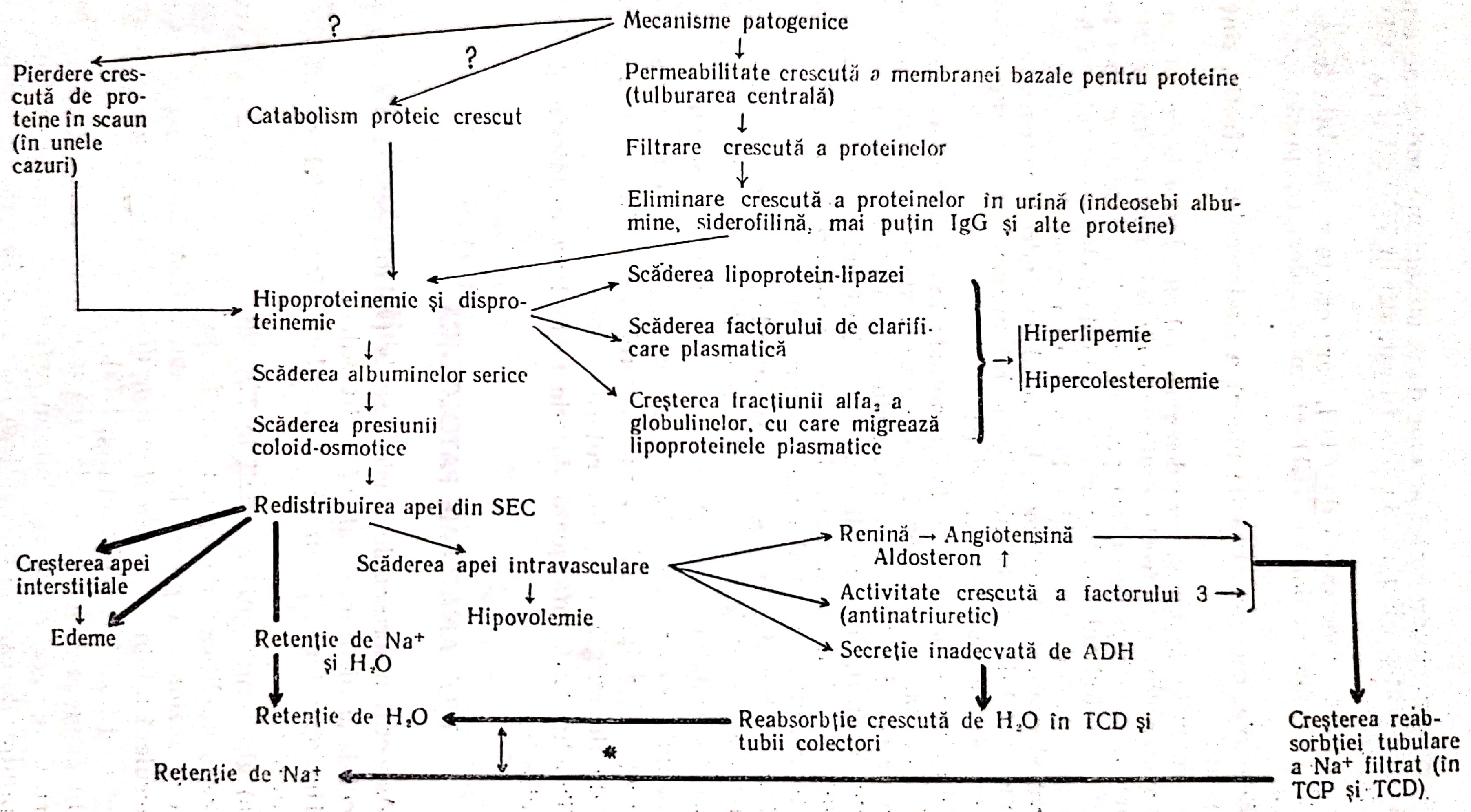
— *scăderea secreției de factor III, natriuretic* (De Wardener).

---

[*] Conform datelor clinice și experimentale actuale, rezultă că în nefroza lipoidă mecanismul patogenic este reprezentat de perturbarea funcției de barieră electrostatică pentru proteine a membranei bazale, în timp ce în sindroamele nefrotice secundare defectul constă în lezarea structurală a membranei bazale care permite proteinelor cu greutate moleculară mare să treacă prin bariera glomerulară la nivelul zonelor de leziune structurală.

*Tabelul 1.58*

**Fiziopatologia sindromului nefrotic la copil**


Mecanisme patogenice
?
?
Pierdere crescută de proteine în scaun (în unele cazuri)
Catabolism proteic crescut
Permeabilitate crescută a membranei bazale pentru proteine (tulburarea centrală)
Filtrare crescută a proteinelor
Eliminare crescută a proteinelor în urină (îndeosebi albumine, siderofilină, mai puțin IgG și alte proteine)
Hipoproteinemie și disproteinemie
Scăderea lipoprotein-lipazei
Scăderea factorului de clarificare plasmatică
Creșterea fracțiunii alfa₂ a globulinelor, cu care migrează lipoproteinele plasmatice
Hiperlipemie
Hipercolesterolemie
Scăderea albuminelor serice
Scăderea presiunii coloid-osmotice
Redistribuirea apei din SEC
Creșterea apei interstițiale
Edeme
Retenție de Na+ și H₂O
Scăderea apei intravasculare
Hipovolemie
Renină → Angiotensină
Aldosteron ↑
Activitate crescută a factorului 3
(antinatriuretic)
Secreție inadecvată de ADH
Reabsorbție crescută de H₂O în TCD și tubii colectori
Creșterea reabsorbției tubulare a Na+ filtrat (în TCP și TCD)
Retenție de H₂O
Retenție de Na+
*

* Instituirea unui cerc vicios: în SN, retenția de Na+ și apă nu corectează ceea ce se crede a fi stimulul primar (hipovolemia), deoarece lichidul reținut e derivat în spațiul interstițial, accentuînd edemul.

Rezultanta intervenției acestor două mecanisme endocrine este creșterea reabsorbției tubulare de $Na^+$ filtrat, atît în TCP cît și în TCD și deci *retenția de $Na^+$*;

— secreție inadecvată de ADH, care crește reabsorbția fracțională a apei filtrate glomerular în TCD și tubii colectori, producînd *retenția de apă.*

*Edemele,* caracteristică de marcă a sindromului nefrotic, sînt explicate prin:

a) retenția de apă și sare descrisă mai sus. Într-adevăr, în urina bolnavilor cu sindrom nefrotic eliminările de $Na^+$ sînt reduse pe 24 de ore, dar urina este hiperosmolară prin reabsorbția crescută a apei în tubul contort distal și tubii colectori. Retenția de sodiu constituie ea însăși un important factor al retenției lichidiene: pentru fiecare 140 mEq $Na^+$ ingerat și neeliminat urinar la bolnavul cu sindrom nefrotic se reține — izotonic — 1 l de apă. Eliminările de $K^+$ urinar sînt crescute, ca expresie a hiperaldosteronismului secundar;

b) scăderea presiunii coloidosmotice; în sindromul nefrotic retenția de $Na^+$ și apă nu corectează ceea ce se crede a fi stimulul primar (scăderea presiunii coloid-osmotice, reducerea apei intravasculare), deoarece lichidul reținut, în condițiile unei presiuni coloidosmotice scăzute este derivat în spațiul interstițial. Cu alte cuvinte, are loc o fugă a apei reținute în spațiul interstițial, cu accentuarea edemelor.

Disproteinemia, cu creșterea paradoxală a concentrației unor proteine cu greutate moleculară mare (fracțiunea alfa$_2$ electroforetică cu care migrează lipoproteinele serice), reducerea activității lipoprotein-lipazei și a „factorului de clarificare plasmatică" duc la hiperlipemie (creșterea tuturor fracțiunilor lipidice din ser: colesterolul, fosfolipidele și trigliceridele; legat de hipertrigliceridemie serul este lactescent).

Tabelul 1.58. înfățișează sintetic tabloul fiziopatologic al sindromului nefrotic.

## 1.9.5. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Aspectul macroscopic clasic descris (valabil pentru nefroza lipoidă) este cel de „rinichi mare, alb" (Bright, Allen).

Histiopatologic, leziunile glomerulare sînt astfel clasificate (după J. James):

a) **glomeruli optic normali** în 77% din cazuri. Electronomicroscopic se găsesc modificări de tipul: tumefacția celulelor epiteliale, dezorganizarea și fuzionarea proceselor podocitare. Constituie „boala cu leziune glomerulară minimă" *(minimal change disease)* și este aspectul caracteristic nefrozei lipoide a copilului (fig. 1.72). (pure)

b) **glomeruloscleroză focală fără modificări inflamatorii** în 9% din cazuri. Clinic realizează un sindrom nefrotic asemănător nefrozei lipoide a copilului, de care se diferențiază însă prin absența răspunsului bun la cortizon sau răspuns parțial, incomplet și evoluția în final spre insuficiență renală cronică. De notat că debutul glomerulo-sclerozei focale începe în medulară, ceea ce face ca primele PBR să poată fi interpretate eronat, ca boală de leziuni glomerulare minime (Glassock, 1976) ;

**c) modificări inflamatorii glomerulare — „glomerulite“.**

Cea mai frecventă este *forma membranoproliferativă* care se manifestă clinic ca un sindrom nefrotic cu debut în general după vîrsta de 10 ani, predominant la fete, cu aspect clinic de sindrom nefrotic impur, cu scăderea complementului seric (evidențierea în ser a $C_3$ NeF, factor inhibitor al fracțiunii $C_3$) și evoluție în final spre insuficiență renală cronică. Constituie o formă de glomerulonefrită persistentă (GNP).

Alte aspecte histologice din acest grup, mai rar întîlnite : forme difuze proliferative, forme mezangial proliferative, cu formarea de „semilune epiteliale“ *(crescents)* și sinechii între capsulă și ghemul capilar, nefropatia epimembranoasă ș.a., toate constituind forme particulare de GNP (Churg, Habib și White, 1971).

În rest, tabloul anatomopatologic al cazurilor decedate nu prezintă aspecte caracteristice, cu excepția depunerii de lipide și colesterol în intima vaselor, datorită hiperlipemiei, fiind similar cu cel al bolnavilor cu insuficiență renală.

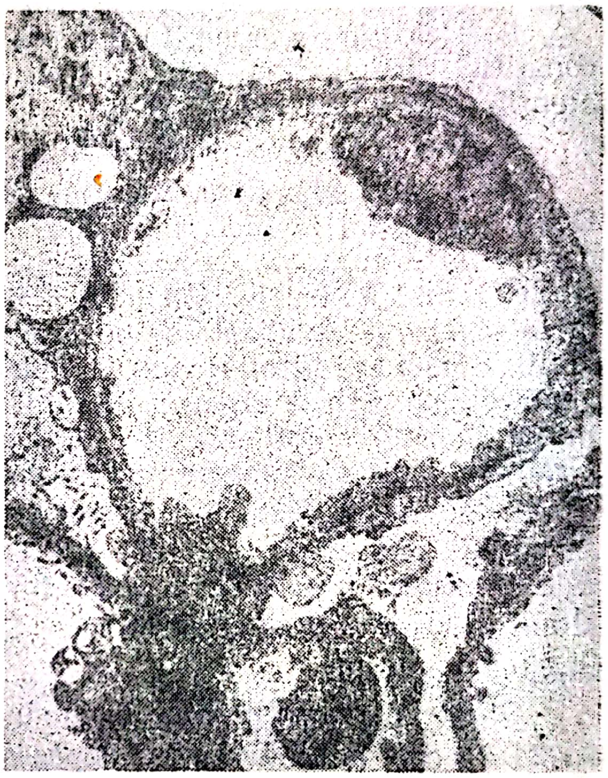


*Fig. 1.72.* Nefroză lipoidă (microscopie electronică X 4 000). Aspect de „boală de leziuni glomerulare minime“). De notat aplatizarea proceselor pediculare.

## 1.9.6. TABLOU CLINIC

*Clinica nefrozei lipoide* (sindromul nefrotic pur primitiv, boala de leziuni glomerulare minime, *minimal change disease*).

1. *Frecvență.* În S.U.A., datele estimative ale lui Rothenberg și Heymann arată că se înregistrează aproximativ 0,8 cazuri noi pe an la 100 000 copii (populație generală infantilă) sau 7 cazuri noi pe an pentru 100 000 copii sub 9 ani.

Numărul cazurilor evolutive este de 14 pe an pentru 100 000 copii sub 9 ani. Dintre cazurile de sindrom nefrotic, nefroza lipoidă reprezintă aproximativ 80%. *În total se poate aprecia că nefroza lipoidă este a doua ca frecvență, după GNA poststreptococică, dintre glomerulopatiile copilului și prima cauză de boală glomerulară la copilul mic (2—5 ani).*

2. Vîrsta debutului, repartiția pe sexe.

Debutul se produce de elecție între 1 1/2 ani — 3 ani; există o netă predominanță a sexului masculin (aproximativ 2 : 1). M/F

3. *Debutul* este, în general, insidios. Se manifestă prin paloare, inapetență, modificarea comportamentului (copilul devine capricios, neliniștit, negativist), edeme (care se instalează treptat, progresiv, după o perioadă de retenție hidrosalină ocultă), oligurie, nu rareori fenomene digestive (greață, vărsături, diaree).

4. *Perioada de stare.* În această perioadă, cel mai important semn îl constituie proteinuria, deși edemul este simptomul obișnuit care atrage atenția asupra bolii.

① Semnele clinice sînt reprezentate de:

*Sindromul edematos.* Edemele sînt totdeauna remarcabile, importante. Debutînd inițial la pleoape și față, se extind luînd un aspect de edeme generalizate cu toate caracteristicile edemelor renale (moi, albe, depresibile, lăsînd godeu la presiune, mai accentuate la față și pleoape). Edemele severe, generalizate se pot asocia cu ascită, hidrocel (sau tumefacția labiilor mari la fetițe), revărsat pleural uni- sau bilateral. În caz de edeme generalizate, se pot observa dilatații venoase ale peretelui anterior abdominal, hernie ombilicală, prolaps rectal. Tegumentele sînt alb-ceroase. Gradul și durata edemelor sînt foarte variabile.

Iritațiile cutanate și infecțiile minore ale pielii se întîlnesc obișnuit în cursul perioadelor de edeme masive. Se dezvoltă în jurul ariei genitale, la nivelul pleoapelor sau în alte zone în care tumefacția produce presiune pe suprafețe cutanate opuse. Ocazional se poate întîlni infecție erizipeloidă a pielii.

② *Oliguria.* Frecvent copilul cu sindrom nefrotic prezintă 1—2 micțiuni în 24 de ore, iar diureza nu depășește 250 ml în faza de retenție hidrosalină.

③ *Malnutriția.* Obișnuit este întîlnită la copiii la care stadiul activ al bolii este prelungit. Se datorește apetitului scăzut, ca și pierderii de proteine în urină. Poate fi mascată de edeme, dar este obișnuit relevată de modificarea troficității cutanate: păr uscat, friabil, decolorat, sau devine manifestă după reluarea diurezei și eliminarea edemelor. Dacă stadiul activ al bolii n-a fost prelungit și dacă bolnavul n-a fost supus corticoterapiei prelungite, nu există întîrziere a creșterii în lungime.

④ *Manifestările gastrointestinale* sînt reprezentate de inapetență și diaree. Există hepatomegalie la mulți copii în cursul fazelor active; dimensiunile ficatului scad o dată cu ameliorarea. Consistența ficatului este moale. Hepatomegalia este legată, parțial, și de corticoterapie (vezi complicațiile bolii).

⑤ *Tensiunea arterială* poate fi crescută tranzitoriu în perioada de debut, la aproximativ 10% din bolnavi — (John James).

⑥ *Dificultățile respiratorii* rezultă din distensia abdominală, asociată sau nu cu efuziune pleurală. Se manifestă prin polipnee, dispnee, cianoză.

Manifestările respiratorii pot fi jenante și uneori alarmante, impunînd diagnosticul diferențial cu o complicație infecțioasă pulmonară.

7 *Complicațiile legate de corticoterapia prelungită cu doze mari* se întîlnesc în formele cu evoluție de lungă durată. Se întîlnesc : interesarea creșterii, hirsutism, obezitate, scăderea masei musculare și hipotonie musculară etc.

8 5. *Date de laborator în nefroza lipoidă.* Cu excepția edemelor, nefroza lipoidă este caracterizată de modificări ale examenelor paraclinice și acestea joacă un rol major în stabilirea diagnosticului, evaluarea prognosticului și ghidarea tratamentului.

1 *Examenul de urină* prezintă în perioada de stare următoarele modificări :

— aspectul urinii este dens, opalescent, spumează ușor ;

— reacția este acidă ;

— densitatea urinară este normală (deși osmolaritatea urinii poate fi ușor scăzută) datorită cantității crescute de proteine ;

— proteinuria este modificarea cea mai notabilă a urinii ; este caracteristică obligatorie a sindromului nefrotic. De obicei este importantă cantitativ (între +++ → ++++), valori între 5—15 g/l, fiind întîlnite de regulă în stadiile active ale bolii. Studiile de selectivitate (electroforeza proteinelor urinare, calcularea indicelui de selectivitate* arată un aspect selectiv al proteinuriei ;

— sedimentul urinar prezintă hematurie microscopică, tranzitorie la 10% din bolnavi. Mai pot fi întîlniți cilindri hialini sau granuloși, de obicei rari și corpi lipoizi, birefringenți ;

— ionograma urinară arată modificări caracteristice hiperaldosteronismului secundar (Na$^+$ urinar scăzut, K$^+$ urinar de obicei crescut).

2 *Modificările biochimice sanguine* constau în :

— scăderea proteinemiei (valori ale proteinelor serice totale de obicei cuprinse între 3—5 g %) ;

— disproteinemie, caracterizată prin hipoalbuminemie și scăderea gammaglobulinelor, cu creșterea marcată a fracțiunilor alfa$_2$ și beta ale globulinelor serice. Raportul albumine/globuline este inversat. Transferina serică este scăzută. Macroglobulina și beta-lipoproteinele sînt crescute ;

— toate fracțiunile lipidelor serice (dar în special trigliceridele și colesterolul), ca și lipidele serice totale sînt crescute. În perioadele de activitate ale bolii (serul este lactescent, datorită chilomicronilor abundenți) ;

— ureea și creatinina sanguină sînt, de obicei, normale după reluarea diurezei. În faza oligurică se pot înregistra creșteri moderate, tranzitorii, ale substanțelor de retenție azotată ;

---

* Selectivitatea proteinuriei se stabilește comparînd *clearance*-ul IgG (M = 160 000) cu *clearance*-ul albuminei sau siderofilinei (M = 60 000). Raportul celor două *clearance*-uri dă indicele de selectivitate al proteinuriei. Un indice înalt de selectivitate (< 0,1) este caracteristic nefrozei lipoide.

— calcemia este scăzută,* calciul ionic este mai puțin scăzut decît fracțiunea legată de proteine ; manifestările clinice de tetanie sînt de aceea foarte rare.

Iodul legat de proteine (*protein bound iodide*) este, de asemenea, scăzut ;

— VSH este obișnuit mult crescută în perioadele active ale bolii, reflectînd disproteinemia ; constituie un test foarte util și simplu de urmărire a activității în nefroza lipoidă a copilului ;

— ASLO și complementul seric sînt, de obicei, normale ;

— probele funcționale renale sînt obișnuit normale, exceptînd exacerbările severe, cînd filtrarea glomerulară și fracțiunea de filtrare pot fi scăzute.

## 1.9.7. DIAGNOSTIC

### 1.9.7.1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe criteriile de definire ale sindromului nefrotic (vezi punctul 1.9.1). Vîrsta mică a debutului, absența modificărilor semnificative ale funcționalității renale, valorile normale ale complementului seric, răspunsul bun la corticoterapie permit încadrarea sindromului nefrotic în rîndul nefrozelor lipoide ; PBR este rareori indicată (vezi mai jos).

### 1.9.7.2. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

(A) Se face cu bolile extrarenale asociate cu edeme (edemul angioneurotic, enteropatia exsudativă, bolile cronice hepatice, malnutriția cu edeme, insuficiența cardiacă congestivă cronică dreaptă sau globală, edemele endocrine) de care nefroza lipoidă se diferențiază prin prezența proteinuriei marcate (absentă de obicei în celelalte afecțiuni luate în discuție).

(B) Trebuie excluse, de asemenea, alte nefropatii în rîndul cărora o importanță practică deosebită o are diferențierea nefrozei lipoide de sindroamele nefrotice secundare.

Datele care pledează în favoarea unui sindrom nefrotic secundar sînt :

(1) — expunerea la toxine sau medicamente cunoscute că pot produce sindrom nefrotic (trimetadionă, săruri de metale grele) ;

(2) — debutul în copilăria mare (peste 10 ani), în special dacă afectează sexul feminin ;

(3) — apariția concomitentă a unor simptome specifice ca de exemplu : rash-uri, dureri articulare, febră ;

(4) — prezența persistentă (după reluarea diurezei) a hipertensiunii arteriale, azotemiei sau hematuriei.

Ultimele trei situații impun, pe lîngă practicarea examenelor de laborator vizînd afirmarea unei boli a țesutului conjunctiv, efectuarea puncției-biopsie renală.

---

* Studii mai recente sugerează că hipocalcemia ar putea fi rezultatul pierderii metaboliților vitaminei D în urină, o dată cu proteina serică transportoare de calciu ("calcium binding protein", CaBP) care face parte din grupul albuminelor. Într-adevăr, nivelele serice ale 25(OH)CC ca și 1,25$(OH)_2$CC și 24,25$(OH)_2$CC sînt scăzute în sindroamele nefrotice.

A = 1-5

## 1.9.8. COMPLICAȚII*

B

④

### 1.9.8.1. COMPLICAȚII CE ȚIN DE EVOLUȚIA BOLII

În prezent sînt observate rareori, îndeosebi la copiii care nu răspund la corticoterapie sau care nu iau terapia prescrisă.

① *Infecțiile intercurente.* Este cunoscută susceptibilitatea crescută pentru infecțiile intercurente bacteriene a copiilor cu nefroză lipoidă (chiar în absența corticoterapiei). Anterior introducerii corticoterapiei și antibioticelor, cauzele majore de deces în perioada de stare a nefrozei lipoide erau : peritonita pneumococică hematogenă sau dată de germeni gram negativi, celulitele supurative, pneumoniile. Astăzi apar îndeosebi la copii cu edeme cronice, intratabile și mortalitatea s-a redus considerabil prin folosirea antibioticelor.

② Complicațiile legate de *retenția hidrosalină masivă cronică* (ascitele masive sau hidrotoraxul masiv, herniile inghinale sau ombilicale secundare ascitelor) sînt, de asemenea, rare, după introducerea corticoterapiei și se întîlnesc, practic, numai la cazurile corticorezistente. Acești bolnavi pot prezenta și perioade de diaree intermitentă, cu accentuarea depleției proteice.

③ *Tulburările circulatorii* sub forma episoadelor de șoc hipovolemic, asociate cu prezența vărsăturilor, paracentezelor evacuatoare, infecțiilor acute, la bolnavi cu proteinurie și hipoproteinemie marcată, sînt complicații redutabile. Factorul patogenic major pare a fi hipovolemia ca rezultat al hipoalbuminemiei și pierderilor lichidiene suplimentare ; un rol îl au infecțiile și terapia steroidică anterioară. *Oliguria și manifestările biochimice caracteristice insuficienței renale acute pot surveni uneori pe fondul acestor episoade hipovolemice.* Tratamentul constă în reechilibrarea hidroelectrolitică, combaterea hipovolemiei (serumalbumină), terapia antiinfecțioasă și administrarea de cortizon în doze fiziologice, dacă bolnavul care a primit anterior corticoterapie se află în prezent în pauză de cortizon.

④ *Fenomenele tromboembolice majore.* Apar și la copiii cu nefroză lipoidă care n-au primit niciodată cortizon, dar sînt mai frecvente sub corticoterapie.

Factorii implicați în producerea lor sînt :

— corticoterapia (efect procoagulant) ;

— starea de hipercoagulabilitate caracteristică sindromului nefrotic** ;

— interesarea (scăderea) fibrinolizei fiziologice.

---

* Aceste complicații sînt comune tuturor formelor de sindroame nefrotice !

** Cercetări efectuate în ultimul timp, inclusiv în țara noastră (Gh. Goldiș, Caliopi Cutcudachi și colab., 1984) au clarificat o serie de caracteristici ale stării de hipercoagulabilitate din sindromul nefrotic, legate de : creșterea numerică a trombocitelor (300 000—600 000/mm$^3$), tulburarea funcției plachetare (creșterea agregării induse de ADP și adrenalină), nivele serice crescute de tromboglobulină, o proteină plachetară specifică, eliberată după agregarea plachetară), ca și de tendința la hipercoagulare plasmatică, obiectivată de hiperfibrinogenemie, creșterea PDF în ser, creșterea complexelor de monomeri de fibrină, scăderea antitrombinei III.

În sindromul nefrotic, în plasma bolnavilor există în concentrație crescută unele proteine, ca de exemplu alfa$_2$ macroglobulina, care inhibă fibrinoliza. De asemenea nivelul seric al plasminogenului este scăzut;

— hipovolemia caracteristică sindromului nefrotic, infecțiile în asociere cu staza și lezarea directă a peretelui vascular prin puncționare* joacă un rol favorizant în aparația acestor complicații tromboembolice.

⑤ *Infecțiile urinare* sînt complicații nu rareori întîlnite la copiii cu sindroame nefrotice care nu răspund la terapie. Ca factori favorizanți acționează obstrucția tubulară cu cilindri proteici și efectele corticoterapiei care favorizează creșterea bacteriană și diseminarea lor spre medulara renală. Infecțiile urinare trebuie avute în vedere la orice bolnav cu sindrom nefrotic și proteinurie de lungă durată; diagnosticul și terapia lor nu pune însă probleme deosebite (vezi diagnosticul și tratamentul infecțiilor tractului urinar).

#### 1.9.8.2. COMPLICAȚII ȚININD DE TERAPIE

Se datoresc folosirii cortizonului și/sau imunosupresoarelor și vor fi discutate la capitolele respective.

## 1.9.9. TRATAMENT

### 1.9.9.1. MĂSURI GENERALE

*a) Regimul de activitate al bolnavilor. Repausul la pat* este indicat doar în perioada de edeme severe, în cazul infecțiilor intercurente sau al pierderii ponderale rapide, ca rezultat al instalării diurezei (pericol de hipotensiune ortostatică!). În rest, regimul de activitate este în funcție de capacitatea de efort individuală, existînd indicații că reluarea rapidă a unei activități normale are efecte favorabile (între altele previne osteoporoza legată de corticoterapie). Este permis *mersul la școală*, îndată ce puseul acut a fost vindecat, cu condiția să nu provoace oboseală excesivă; atenție însă la situația epidemiologică (infecțiile produc de obicei recăderi).

*b) Regimul dietetic.* Dieta hiposodată este indicată în caz de edeme masive, în faza oligurică și în prezența hipertensiunii arteriale. O dată diureza reluată, nu este indicată menținerea acestei diete stricte; în interesul asigurării aportului proteic bogat, necesar acestor bolnavi este recomandată trecerea la *o dietă moderat hiposodată* (aport de sare 1—2 g/zi), care să permită includerea în alimentația zilnică a laptelui, pîinii, șuncii de Praga etc. Dacă restricția de sare este păstrată, nu este nevoie de restricție de lichide, existînd date care arată că aportul de apă reglat de sete este normal manipulat renal de acești bolnavi. *Nu este necesară excluderea din dietă a alimentelor bogate în* $K^+$ (fructe și legume proaspete) deoarece $K^+$ dietetic este prompt excretat urinar, chiar în caz de oligurie (hiperaldosteronism secundar).

---

* Din acest motiv, pentru recoltări de analize, chiar la bolnavul cu sindromul nefrotic și edeme masive, puncționarea venelor profunde este proscrisă.

Este indicat un *aport multivitaminic zilnic,* ca și un *aport de hidrocarbonate bogat* (4—8 g/kg/24 ore, în funcție de vîrstă), pentru a minimaliza catabolismul proteic endogen. Una din caracteristicile de bază ale dietei este *aportul proteic generos* (2—3 g/kg/24 ore), în special sub forma proteinelor animale și vegetale cu valoare nutritivă ridicată, destinat combaterii negativității balanței proteice și minimalizării autofagiei tisulare. Este indicată și o *restricție moderată a lipidelor,* în special a celor animale, cu conținut bogat în colesterol și trigliceride. O ultimă caracteristică a dietei trebuie să fie aspectul variat și gustos, destinat stimulării apetitului și asigurării unui aport dietetic bogat în proteine.

*c) Prevenirea infecțiilor intercurente.* Recăderile în nefroza lipoidă par a fi precipitate de infecțiile intercurente (în special respiratorii).

În protejarea bolnavilor de infecții intercurente trebuie să ținem seama de următoarele aspecte esențiale : nu este recomandabilă semi-izolarea socială (participarea la colectivități, mersul la grădiniță, la școală este permisă după vindecarea puseului) ; administrarea „profilactică“ de antibiotice este și ineficientă și periculoasă (risc de sensibilizare, poate duce la selecționare de sușe rezistente, favorizează infecțiile cu germeni „oportunistici“) ; o atenție deosebită trebuie acordată acelora ce primesc corticoterapie sau terapie imunosupresivă ; este indicată spitalizarea în saloane separate de circuitul bolnavilor acuți a cazurilor cu nefroză lipoidă în perioada de stare ; pot fi administrate gammaglobuline hiperimune în doze mari, la copii cu sindrom nefrotic în perioada contactului cu boli virale sau în cursul evoluției unor infecții bacteriene ; administrarea „profilactică“ de rutină de gammaglobuline este inutilă (pierdere mare de IgG prin urină, care reduce rapid nivelul seric și tisular protector al acestora).

*d) Îngrijirea pielii și alte probleme puse de edemele masive.* Traumatismele pielii trebuie reduse la minimum (atenție la benzi adezive, sacii colectori de urină aplicați cu benzi de leucoplast etc.). Este indicată schimbarea frecventă a lenjeriei și igiena atentă a zonelor expuse (pleoape, plici, regiunea anogenitală). La nivelul plicilor se recomandă uscarea pielii cu pudre antiseptice, amidon.

*e) Educație familială și sprijin psihologic.* Ca în orice boală cronică, medicul va trebui să acorde o deosebită atenție problemelor de ordin psihologic ; familiei i se va explica amănunțit boala, evoluția și prognosticul, riscurile terapiei etc. Se va asigura cooperarea familiei și a micului bolnav. Se va veghea, în măsura în care evoluția bolii nu este pusă în pericol, să se asigure copilului bolnav o viață cît mai apropiată de aceea a copilului normal de aceeași vîrstă.

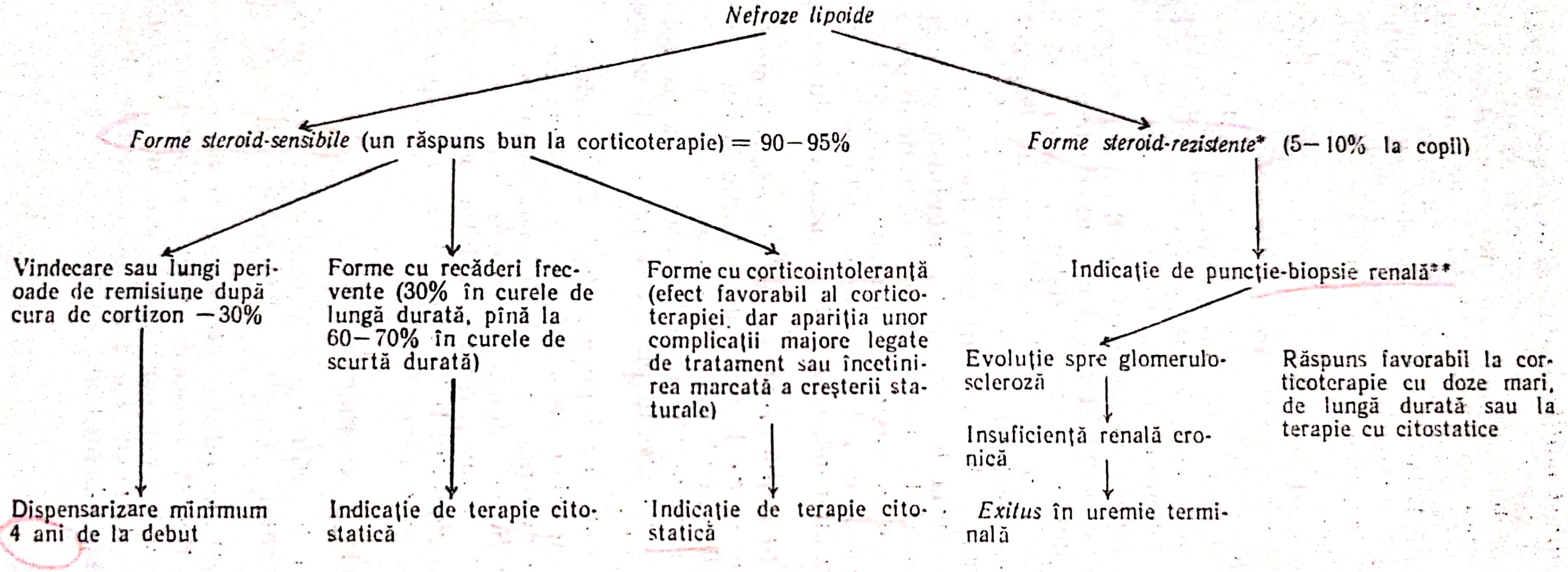
### 1.9.9.2. TERAPIA CORTIZONICĂ

Deși modalitatea de acțiune a cortizonului nu este cunoscută, introducerea sa a reprezentat un progres remarcabil în îngrijirea nefrozei lipoide.

*a) Indicațiile corticoterapiei* se referă — între sindroamele nefrotice — îndeosebi la nefroza lipoidă. În aceste cazuri se obține un răspuns favorabil în 90—95% (doar 5% corticorezistență primară), deși 30% vor avea recăderi frecvente. Evoluția sub corticoterapie a cazurilor de nefroză lipoidă este schematizată în tabelul 1.59.

*Tabelul I.59*

**Clasificarea cazurilor de nefroză lipoidă în funcţie de răspunsul la cortizon**
(modificat după J. A. James, K. N. Drummond)


*Nefroze lipoide*
*Forme steroid-sensibile* (un răspuns bun la corticoterapie) = 90—95%
*Forme steroid-rezistente** (5—10% la copil)
Vindecare sau lungi perioade de remisiune după cura de cortizon — 30%
Forme cu recăderi frecvente (30% în curele de lungă durată, pînă la 60—70% în curele de scurtă durată)
Forme cu corticointoleranţă (efect favorabil al corticoterapiei, dar apariţia unor complicaţii majore legate de tratament sau încetinirea marcată a creşterii staturale)
Indicaţie de puncţie-biopsie renală**
Evoluţie spre glomeruloscleroză
Insuficienţă renală cronică
*Exitus* în uremie terminală
Răspuns favorabil la corticoterapie cu doze mari, de lungă durată sau la terapie cu citostatice
Dispensarizare minimum 4 ani de la debut
Indicaţie de terapie citostatică
Indicaţie de terapie citostatică

---

* *Steroidorezistenţa* se defineşte prin absenţa răspunsului terapeutic (dispariţia proteinuriei) sub corticoterapie. În formele steroid-sensibile, răspunsul favorabil se înregistrează în prima lună de tratament de atac în 90%, după acest interval şansele de răspuns pozitiv la cortizon scad dramatic — doar 10% din formele steroid-sensibile demonstrează răspuns favorabil în cea de-a doua lună de tratament de atac. *De aceea, steroidorezistenţa se apreciază după 1—2 luni de tratament de atac cu cortizon.*

** Dacă puncţia-biopsie renală nu arată modificări glomerulare sau arată leziuni glomerulare minime se poate încerca corticoterapia prelungită cu doze mari sau terapia citostatică. Conform concepţiei actuale (J. D. Glassock, 1976), glomeruloscleroza focală este o boală distinctă, debutul sclerozei glomerulare se realizează în glomerulii profunzi, cu evoluţie ulterioară spre cei superficiali; de aceea puncţia biopsie renală efectuată în stadiile precoce poate să nu arate leziuni ale glomerulilor prelevaţi superficial din corticală şi boala să fie interpretată eronat ca *minimal change disease*. Răspunsul glomerulosclerozei focale la orice fel de terapie tentată este nefavorabil.

Ⓐ

*b) Schema terapeutică de scurtă durată* (recomandată de „Grupul internațional de studiu al sindromului nefrotic").

① *Terapia de atac al primului puseu.* Se inițiază, în general, după o perioadă de 10—14 zile de la internarea în spital, timp în care se fac recoltările necesare pentru examene de laborator, se tratează infecțiile concomitente și se exclud unele afecțiuni care constituie contraindicații pentru corticoterapie (tuberculoză evolutivă, diabet zaharat). În acest fel nu se influențează (și nu se supun unei terapii inutile) cazurile rare de evoluție spontan favorabilă, spre remisiune.

Dacă în acest interval edemele sînt masive, se inițiază un tratament gradual al edemelor (diureză „blîndă" cu scheme folosind asocierea de hidroclorotiazidă 2—4 mg/kg/24 ore și triamteren 300 $\text{mg/m}^2$ sau de hidroclorotiazidă în dozele de mai sus și antialdosteronice — Aldactone, Spironolactonă — 1—2 mg/kg/24 de ore). Diureticele mai active și cu acțiune mai brutală (de tipul Furosemidului) se folosesc numai în caz de edeme monstruoase și atunci în asociere cu serumalbumina umană (vezi terapia diuretică).

Terapia de atac folosește $\Delta$-cortizonul (Prednison) în doze de 60 $\text{mg/m}^2/24$ ore (aproximativ 2 mg/kg/24 ore), nedepășind 80 mg zilnic. Preparatul se administrează continuu, în 4 prize repartizate uniform în cursul zilei. Durata terapiei de atac este de 4 săptămîni.

*Evoluția în cursul terapiei de atac.* Diureza se reia, în general, în 2 săptămîni de la debutul corticoterapiei ; în cele 4 săptămîni de tratament se observă ameliorarea stării generale, dispariția edemelor, reducerea și apoi dispariția proteinuriei.

*Terapia de consolidare.* Terapia de atac este urmată nemijlocit de o perioadă de 4 săptămîni, „de consolidare". Se folosește tot Prednison, în aceleași doze ca în tratamentul de atac, dar în administrare unică, dimineața și în regim alternativ. La finele a 4 săptămîni, corticoterapia poate fi întreruptă brusc.

*Urmărirea bolnavului în cursul terapiei* se realizează prin următoarele examene : cîntărire zilnică, măsurare zilnică a diurezei, măsurarea zilnică a TA, controlul urinii pentru proteinurie de cel puțin două ori pe săptămînă, măsurarea VSH și dozarea glicemiei săptămînal, ionograma sanguină, ureea sanguină și controlul echilibrului acidobazic la începutul tratamentului și apoi de cel puțin 2 ori pe lună, dozarea proteinemiei, a lipemiei, colesterolului și electroforeza proteinelor serice la interval de două săptămîni.

*Avantajele acestei scheme* rezidă în special în reducerea pericolului apariției efectelor toxice ale corticoterapiei de lungă durată. Rezultatele obținute în cursul puseului acut al nefrozei lipoide sînt bune, în 90—95% din cazuri realizîndu-se vindecarea puseului. Administrarea în cursul terapiei de consolidare a prednisonului în regim alternativ și într-o singură priză zilnică reduce riscul supresiei secreției endogene de corticoizi.

*Dezavantajele schemei de corticoterapie de scurtă durată* constau în faptul că se înregistrează un procentaj mergînd pînă la 60—70% de recidive, cel mai adesea precoce (la trecerea la terapia de consolidare sau după întreruperea acesteia).

Pentru a preveni tendința la recădere în schema terapeutică de scurtă durată cu prednison în nefroza lipoidă, unii autori (P.T. Mc Enery, C. F. Strife) propun mai recent o modificare a acesteia și anume :

— utilizarea dozelor de atac de 2 mg Prednison/kg/zi în regim continuu și în 4 prize zilnice (maximum 80 mg/zi) pînă ce proteinuria dispare timp de 2 zile consecutiv în urina matinală, ceea ce se realizează între 14 zile de la debutul terapiei (73%), pînă la 28 zile de la debutul terapiei (91%) ;

— se trece apoi la administrarea de doze de întreținere de 2 mg/kg/zi (maximum 80 mg) în regim alternativ și în priză unică, dimineața, timp de 1 lună ; se scade doza de 1 mg/kg/zi, în regim alternativ și în priză unică — regim terapeutic urmat încă 30 de zile ; în final — timp de încă o lună — se scade treptat doza de prednison pînă la întrerupere.

Bolnavul este externat și monitorizat la domiciliu pentru depistarea reapariției proteinuriei (prezența 3 zile consecutiv în urina recoltată matinal a unei proteinurii apreciate calitativ la reacția de precipitare cu ③ acid sulfosalicilic (reacția ++ semnifică o recădere).

*Terapia recăderilor.* Așa cum s-a arătat anterior, în cursul terapiei se controlează urina cel puțin de două ori pe săptămînă ; *înregistrarea unei proteinurii egale cu ++ sau superioară acestei aprecieri la examenul calitativ al proteinuriei la un bolnav anterior fără proteinurie, definește o recădere.* Recăderile care se înregistrează în cursul terapiei de consolidare sau îndată după oprirea acesteia sînt *recidive precoce.* Terapia recăderii constă în reluarea administrării △-cortizonului în dozele și ritmul folosit în terapia de atac pînă ce proteinuria dispare timp de 3 zile consecutiv. Se trece apoi la o nouă cură „de consolidare“, la fel ca în schema de tratament a primului puseu. Tendința la recădere este statistic mai accen- ④ tuată în primul an de la debutul nefrozei lipoide.

*Sindroamele nefrotice cu recăderi frecvente* sînt denumite acele nefroze lipoide care înregistrează cel puțin 2 recăderi în primele 12 luni de la debut (sau cel puțin 3 pusee de activitate într-un an de zile)*. Constituie ⑤ indicația de elecție pentru citostatice (vezi mai jos).

*Sindroamele nefrotice steroid-rezistente* sînt acelea la care se observă lipsa oricărui răspuns la corticoterapie în timpul perioadei de atac (pentru această schemă după 4 săptămîni de la inițierea terapiei). Atitudinea terapeutică în aceste situații va fi discutată mai jos.

⑬ c) *Schema de corticoterapie de lungă durată în terapia sindromului nefrotic.* Vom prezenta schema recomandată de Drummond.

① Constă dintr-o *terapie de atac,* cu △-cortizon, în doză de 60 mg/m²/zi, în 4 prize egale în cursul zilei și în regim continuu pînă ce proteinuria dispare cel puțin 14 zile consecutiv (în general acest obiectiv se realizează în cursul a 8 săptămîni de tratament de atac).

② Se instituie în continuare *terapia de consolidare,* cu △-cortizon în aceeași doză, administrat în priză unică și regim alternativ minimum 2 luni, practicîndu-se apoi o reducere progresivă a dozelor la intervale de 3—4 săptămîni. Durata totală a terapiei de consolidare este de 6 luni — 1 an.

---

* Este vorba de cazuri care au răspuns la cortizon atît la terapia inițială, cît și la cea a recăderilor ulterioare.

*Avantajul schemelor de corticoterapie de lungă durată* constă în special în reducerea considerabilă a numărului recidivelor. Potrivit părerii lui Drummond, schema expusă mai sus reduce numărul recidivelor la 1/3 (doar 20% din copii mai fac recăderi).

*Dezavantajele schemelor de corticoterapie de lungă durată* sînt legate de apariția, într-o frecvență mai mare, a accidentelor legate de corticoterapia prelungită.

③ *Terapia recăderilor.* În schema lui Drummond, recăderile — apreciate prin reapariția unei proteinurii semnificative (calitativ 2 + și peste) — se tratează prin efectuarea unei noi cure de atac pînă ce proteinuria dispare timp de cel puțin o săptămînă. Urmează o nouă cură de consolidare, cu dozele de mai sus și în regim alternativ, de cel puțin 8 săptămîni. În cazurile cu recăderi frecvente, regimul discontinuu de întreținere se menține 4—6 luni.

*d) Precauții în cursul corticoterapiei.* Stabilirea unui bilanț strict al lichidelor (cîntărire zilnică, măsurarea diurezei și ingestei). Restricția de lichide este indicată îndată ce balanța este pozitivă : total lichide/24 ore = 250 ml/m$^2$/24 ore + diureza zilei precedente.

- Restricție de $Na^+$ = aportul maxim permis de $Na^+$ în dietă este de 1 g/24 ore (= 17 mEq $Na^+$/24 ore).
- Suplimentarea dietei cu $K^+$ nu este necesară dacă copilul primește zilnic lapte și fructe și nu primește concomitent un diuretic ce scoate $K^+$. Dacă există semne clinice, ECG sau biologice de deficiență potasică, se suplimentează aportul dietetic cu 5—10 mEq de $K^+$ de 3 ori pe zi (în general 1—2 g KCl/zi).
- Regim hiperproteic, normocaloric, moderat hipoglucidic, hipolipidic.
- Administrare de pansamente gastrice (de altfel incidența ulcerului peptic în corticoterapie în cursul sindromului nefrotic, spre deosebire de alte situații, este statistic redusă).
- Administrare de calciu lactic, 1—2 g/zi (sau gluconat de calciu 1 g/24 ore).

e) *Efectele secundare ale corticoterapiei* sînt prezentate în tabelul 1.60.

### 1.9.9.3. TERAPIA CITOSTATICĂ

Pentru a ne referi la terapia citostatică, trebuie să abordăm la început problema sindroamelor nefrotice corticorezistente. *Corticorezistența se definește ca absența răspunsului favorabil după 1—2 luni de tratament de atac cu cortizon.* Așa cum s-a arătat anterior, ea este o indicație de efectuare a puncției-biopsie renală. Posibilitățile histopatologice și conduita ulterioară sînt înfățișate, după Brodehl, în tabelul 1.61.

*a) Indicațiile terapiei citostatice :*

— indicația majoră o constituie sindroamele nefrotice corticosensibile cu recăderi frecvente ;

— indicație secundară : sindroamele nefrotice steroid sensibile cu fenomene de corticointoleranță (cortico-toxicitate) ;

— în tratamentul sindroamelor nefrotice steroid-rezistente nu există indicații convingătoare de eficacitate în sensul modificării evoluției bolii,

*Tabelul 1.60*

### Efectele corticoterapiei în doze farmacologice*
(după John A. James)

| *Organul sau sistemul afectat* | *Efecte obişnuite* | *Efecte mai rare* |
|---|---|---|
| Aparatul cardiovascular | Supraîncărcare cardiovasculară | Hipertensiune arterială<br>Fenomene tromboembolice |
| Sistemul hematopoetic | Hiperleucocitoză | — |
| Tractul gastrointestinal | Hepatomegalie<br>Distensie abdominală (meteorism prin pareză kalioprivă) | Ulcer peptic<br>Pancreatită |
| Sistemul endocrin | Supresia corticosuprarenalei, uneori persistentă | Diabet zaharat (reversibil, fals diabet, diabet cortizonic sau ireversibil — precipitarea debutului unui diabet zaharat juvenil) |
| Ochi | — | Cataractă |
| Piele | Vindecare proastă a plăgilor.<br>Striaţii cortizonice.<br>Favorizarea infecţiilor micotice (moniliaza pielii), hirsutism, acnee | Paniculite |
| Sistem nervos central | Depresiune sau hiperactivitate | Hipertensiune intracraniană (*pseudotumor cerebri*)<br>Convulsii<br>Psihoze |
| Sistemul osos | Întîrziere a creşterii în lungime | Fracturi patologice.<br>Necroză aseptică (avasculară) de cap femural |
| Sistemul imunologic | Scăderea rezistenţei la infecţii.<br>Scăderea răspunsului febril la infecţii | Exacerbarea tuberculozei.<br>Evoluţie fatală a varicelei |
| Efecte generale | Obezitate.<br>Apetit crescut<br>Creşterea azotemiei (dacă funcţia renală este alterată) | Edeme.<br>Hipokaliemie şi alcaloză metabolică |

---

* Cu cît tratamentul este mai prelungit, cu atît şansele apariţiei complicaţiilor şi gravitatea acestora sînt mai mari.

*Tabelul 1.61*

**Sindroame nefrotice steroidrezistente ; posibilităţi histopatologice și conduita ulterioară** (după J. Brodehl)

| *Leziunea histologică (PBR)* | *Evoluţie „naturală“* | *Răspuns la terapie* | *Prognosticul final* |
|---|---|---|---|
| Boala de leziune glomerulară „minimă“ *(minimal change disease)* | Ca la nefroza lipoidă | Răspuns bun, tardiv, sub corticoterapie prelungită în doze mari (sau citostatice) | În general favorabil |
| Glomerulonefrite mezangial proliferative | Vindecare spontană în majoritatea cazurilor | Nu necesită terapie specifică ci doar dispensarizare atentă | În general favorabil |
| Glomerulonefrite membranoproliferative | În general lent spre insuficienţă renală cronică şi exitus în uremie terminală | Răspuns parţial şi doar în unele cazuri la corticoterapie prelungită | În general nefavorabil |
| Glomeruloscleroză focală | Evoluţie spre insuficienţă renală cronică şi exitus în uremie terminală | Rezistenţă la corticoterapie prelungită şi citostatice. Terapia insuficienţei renale cronice | Nefavorabil |
| Alte forme de glomerulonefrite persistente (glomerulopatia epimembranoasă, glomerulonefrite epitelial proliferative cu formare de sinechii floculocapsulare *(crescents)*, glomerulonefrite difuz proliferative etc.) | Spre insuficienţă renală cronică şi *exitus* în uremie terminală, în intervale variabile pentru fiecare formă | Contraindicaţie pentru corticoterapie şi citostatice.<br>Terapia insuficienţei renale cronice | Nefavorabil |

exceptînd unele forme (sindroamele nefrotice secundare din lupusul eritematos sistemic, malarie, glomerulonefritele membranoproliferative hipocomplementice).

*b)* Contraindicațiile terapiei citostatice :

1 — formele secundare, steroidrezistente, cu unele excepții (vezi mai sus) ;

2 — formele congenitale și familiale ca și cele de debut precoce ;

3 — formele corticosensibile fără corticointoleranță (nefroză lipoidă).

*c) Scheme terapeutice.* Preparatul de elecție este reprezentat de ciclofosfamidă. Schemele de tratament indicate în literatură folosesc ciclofosfamida în doză de 2,5—3 mg/kg/zi i.v. sau asocierea de ciclofosfamidă în dozele de mai sus și Prednison 60 mg/m$^2$/zi, într-o singură priză, p.o., în regim alternativ. Durata tratamentului este de cca 8—12 săptămîni.

Autorii francezi utilizează cu succes și Chlorambucilul, în doze de 0,2 mg/kg/zi, în combinație cu doze mici de prednison, pe durata a 5—15 săptămîni (toxicitatea medicamentului, ca și riscul de recăderi la întreruperea tratamentului s-au dovedit a fi reduse).

*d) Efectele terapeutice* pe termen scurt sînt favorabile : reducerea frecvenței recăderilor, cu efecte secundare minore în dozele recomandate.

*e) Efectele secundare* sînt reprezentate de :

— tulburări gastrointestinale[*] (vărsături, diaree hemoragică) ;

— depresia măduvii osoase (leucogramă săptămînal ; prudență la NL $= 4\,000/\text{mm}^3$ ; oprirea tratamentului la NL $< 2\,500/\text{mm}^3$)[*] ;

— alopecie, cistită hemoragică[*] ;

— deces prin evoluția gravă a unor boli virale intercurente (varicelă) ;

— fibroza peretelui vezical (în tratamentul de durată) ;

— atrofie testiculară și ovariană, sterilitate (dacă tratamentul se efectuează la pubertate sau după pubertate) ;

— posibil, efecte teratogene și mutagene (experimental, transmisie la generații succesive).

### 1.9.9.4. MĂSURI ADJUVANTE TERAPEUTICE

*a) Terapia diuretică.* Este indicată numai în caz de edeme masive, invalidante, persistente. Trebuie să subliniem că în nefroza lipoidă, cel mai bun „diuretic" este cortizonul. Pericolele legate de folosirea diureticelor saluretice active, cu acțiune brutală sînt reprezentate de precipitarea episoadelor hipovolemice (vezi complicațiile bolii), cu accentuarea hiperaldosteronismului[**]. Din acest motiv, folosirea Furosemidului i.v. este limitată la cazurile cu edeme masive, invalidante, în sindroamele nefrotice rezistente la corticoterapie și numai în asociere cu perfuzii i.v. de serumalbumină umană (1 ml/kg din soluția 10%) pentru combaterea efectelor hipovolemice. Altfel se preferă combinații de diuretice cu instalare progresivă a diurezei și acțiune „blîndă" de tipul hidroclorotiazidă + triamteren sau hidroclorotiazidă + spironolactonă (vezi mai sus).

---

[*] Sînt în general reversibile la întreruperea tratamentului.

[**] În mod paradoxal se creează un cerc vicios care accentuează retenția hidrosalină.

*b) Puncțiile evacuatoare* (pentru ascită, hidrotorax) vor fi folosite ca măsură de ultim ordin, în cazurile în care se produc complicații mecanice legate de volumul important al acestor coleoții lichidiene.

*c) Perfuzia de serumalbumină umană*, în afară de asociere la diureticele active, amintită anterior, este indicată doar în cazurile care dezvoltă hipovolemie simptomatică în cursul episoadelor infecțioase sau digestive intercurente. Prezintă risc major de transmitere a virusului hepatitei B. Cantitățile perfuzate nu vor depăși 10—25 ml/zi pentru a evita riscul supraîncărcării volemice.

## 1.9.10. EVOLUȚIE

### 1.9.10.1. EVOLUȚIA „NATURALĂ"

După cum reiese din studiile efectuate pe cazurile îngrijite înainte de introducerea antibioticelor și cortizonului, înfățișate în tabelul 1.62, nefroza lipoidă apare a fi boală cronică, cu evoluție prin pusee de reapariție a albuminuriei și *edemelor spațiate* de perioade de remisiune, pe durata a aproximativ 4 ani de la debutul bolii. În final, nefroza lipoidă a copilului are un prognostic bun.

*Tabelul 1.62*

**Evoluția naturală a nefrozei lipoide a copilului**
(după Arneil și Law, Barnett)

Nefroză lipoidă →

- 1 deces în cursul primului sau unui alt puseu printr-o complicație infecțioasă (40% mortalitate înainte de antibioterapie, majoritatea în primii 2 ani de evoluție)
- 2 evoluție în pusee recidivante, într-un interval de 2—4 ani, doar în final vindecare completă, spontană (majoritatea cazurilor la copil)
- 3 evoluție neîntreruptă de la debut spre insuficiență renală cronică și exitus în uremie terminală (foarte rar la copil)*
- 4 evoluție în pusee recidivante, pe durată de ani de zile, lent progresivă spre insuficiență renală cronică (rară la copil)*

* Sudiile fiind efectuate înainte de introducerea puncției-biopsie renală este foarte probabil ca aceste cazuri să nu fi întocmit criteriile de afirmare a *minimal change disease.*

### 1.9.10.2. EVOLUȚIA DUPĂ INTRODUCEREA CORTICOTERAPIEI ȘI ANTIBIOTICELOR

Se notează următoarele aspecte esențiale :

a) reducerea considerabilă (la cca 1/2) a deceselor prin complicații infecțioase, datorită antibioticelor ;

b) scurtarea duratei puseelor evolutive și deci prelungirea timpului în care bolnavul nu prezintă proteinurie și edeme, care se datorește cortizonului (datele sînt o sinteză a studiilor efectuate de Arneil și Lam, Cornfeld și Schwartz).

*În prezent, nu este sigur dacă terapia actuală scurtează durata generală de evoluție a nefrozei lipoide și dacă influențează în ultimă instanță cazurile ce evoluează către insuficiența renală* (cele mai multe studii răspund negativ).

## 1.9.11. PROGNOSTIC

### 1.9.11.1. PROGNOSTICUL NEFROZEI LIPOIDE

Prognosticul nefrozei lipoide este în general bun, în sensul unui procentaj redus de mortalitate precoce prin complicații infecțioase în prezent și al unui număr redus de cazuri ce evoluează spre nefropatie cronică și insuficiență renală cronică. Nu se discută însă de stabilirea prognosticului înainte de 5 ani de la debutul bolii, dată fiind perioada de 2—4 ani de evoluție activă naturală a bolii.

### 1.9.11.2. PROGNOSTICUL ALTOR FORME DE SINDROAME NEFROTICE

Depinde de forma clinicopatologică, de etiologie, de complicațiile legate de evoluția naturală sau apărute în cursul terapiei. În general prognosticul este bun în sindroamele nefrotice alergice toxic-medicamentoase și este nefavorabil în formele secundare unor afecțiuni sistemice sau apărute în cursul evoluției glomerulonefritelor persistente (răspuns incomplet sau nul la corticoterapie, necesitatea de doze mari de cortizon timp prelungit care crește riscul accidentelor legate de corticoterapie, evoluție spre insuficiență renală cronică și deces în uremie terminală de regulă).

Factorii de prognostic sînt prezentați în tabelul 1.63.

*Tabelul 1.63*

**Factorii de prognostic în sindroamele nefrotice la copil**
**(după J. A. James, modificat) (7)**

| *Factori de prognostic favorabil* | *Factori de prognostic nefavorabil* |
|---|---|
| 1. Vîrsta mică la debut (dar nu sub 1 an), sexul masculin | 1. Debutul sub 1 an sau peste 10 ani (în special la sexul feminin după 10 ani).<br>Formele familiale sau congenitale |
| 2. Absența hematuriei macroscopice, a HTA, a sindromului de retenție azotată (sau prezența lor tranzitorie, la debut) | 2. Hematurie macroscopică, hematurie microscopică, persistentă, HTA sau sindrom de retenție azotată peste 1 lună de la debut. |
| 3. Proteinurie selectivă | 3. Proteinurie neselectivă |
| 4. Complement seric normal în timpul puseelor | 4. Complement seric scăzut în timpul puseelor |
| 5. Glomeruli „optic normali" (PBR) | 5. Modificări de glomerulită sau de glomeruloscleroză focală (PBR) |
| 6. Răspuns prompt și bun la terapia cortizonică (absența recidivelor timp de mai mult de 3 ani, absența proteinuriei la 5 ani de la debut) | 6. Răspuns incomplet sau absența răspunsului la terapia cortizonică |
| 7. Absența complicațiilor majore legate de boală sau de terapie | 7. Complicații majore legate de boală sau de terapie |

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. BARRATT T. M., CAMERON J. S., CHANTLER C., OGG C. S., SOOTHILL J. F. — "Comparative trial of two weeks and eight weeks cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood", *Arch. Dis. Child.*, 1973, 48, 286.
2. BARRATT T. M. — "Cytotoxic agents in childhood glomerulonephritis", *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 159.
3. CHURG J., HABIB R., WHITE R. H. — "Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney disease in children", *Lancet*, 1970, 1, 1 299.
4. EDELMANN C. M., BARNETT H. L. — "Pediatric nephrology". În: "Diseases of the kidney", 2nd ed., Eds. Strauss M. B., Welt L. G., Little Brown and Co., Boston, 1971.
5. HABIB R. — "Clasification anatomique des nephropathies glomerulaires", *Pädiatrische Fortbildungskurse*, 1970, 28, 3.
6. HAMBURGER J. — "Nephrologie", *Flammarion Sér. Méd.*, 1973.
7. JAMES J. A. — "Nephrotic syndrome". In: James J. A. În: "Renal disease in childhood", p. 1 966—2 222, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1972.
8. KLUTHE B. — „Nephrotisches Syndrom". În: Hans Sarre (ed.) „Nierenkrankheiten", p. 184—191, Georg Thieme, Stuttgart, 1976.
9. KLUTHE R., SARRE H. — „Erkrankungen mit nephrotischen syndrom". În: Hans Sarre (eds.), „Nierenkrankheiten", p. 326—336, Georg Thieme, Stuttgart, 1976.
10. MICHAEL A. F., MC LEAN R. H., ROY L. P., WESTBERG N. G., HOYER J. R., FISH A. J., VERNIER R. L. — "Immunologic aspects of the nephrotic syndrome", *Kidney Int.*, 1973, 3, 105.
11. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Sindromul nefrotic". În: Popescu V., Arion C., Dragomir D. „Nefrologie pediatrică", p. 149—169, Litografia I.M.F., 1981.
12. REUBI FR. — „Néphrologie clinique", ed. a II-a, p. 234—312, Masson et Cie, Paris, 1972.
13. RICHET G., BEAUFILS M. — „Néphrologie, physiopatologie clinique", p. 192—199, Baillière et Fils, 1971.
14. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M. — „Néphrologie pédiatrique", ed. a 2-a, p. 215—222, Flammarion Med. Sci., 1975.
15. RUBIN M. I. — "Nephrotic syndrome". În: Rubin M. I. and Barratt T. M. (eds.): "Pediatric nephrology", p. 454—498, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
16. ȚURCANU L., SABĂU I. — „Nefrologie pediatrică", Ed. medicală, București, 1977.
17. URSEA N. — „Cercetări imunoelectroforetice și cromatografice în sindromul nefrotic la adult", teză de doctorat, 1965.
18. URSEA N. — „Sindromul nefrotic". În: Bruckner I. (sub red.): „Medicina internă", vol. I, p. 641—662, Ed. medicală, București, 1979.
19. URSEA N. — „Sindromul nefrotic". În: Teodorescu Exarcu I. (sub red.): „Fiziologia și fiziopatologia excreției", p. 302—318, Ed. medicală, București, 1980.
20. ZOSIN C., FRIES D. — „Sindromul nefrotic", Ed. medicală, București, 1968.

## 1.10. GLOMERULONEFRITELE PERSISTENTE (CRONICE)

Termenul denumește o categorie de glomerulopatii care nu prezintă tabloul rapid reversibil al glomerulonefritelor acute postinfecțioase și care progresează — pe intervale de ani de zile în general — către insuficiență renală cronică.

### 1.10.1. ETIOLOGIE

Din punct de vedere *etiologic* glomerulonefritele persistente (GNP) pot fi astfel împărțite :

### 1.10.1.1. GNP PRIMARE

GNP primare, în rîndul cărora se disting :

*a) GNP familiale* (cu mecanism ereditar de transmisie) (vezi capitolul respectiv) ;

*b) GNP dobîndite*, între care :

— unele cu debut aparent infecțios (GNP din malarie, nefrita de *shunt* ventriculojugular infectat, GNP din infecția cu AG $HB_s$, sindromul hemolitic-uremic) ;

— la cele mai multe dintre ele nu poate fi făcută o legătură etiologică, dar nici nu poate fi afirmat caracterul familial, ereditar, al îmbolnăvirii, ceea ce duce la încadrarea lor în această categorie.

### 1.10.1.2. GNP SECUNDARE

GNP secundare, reprezentînd afectarea glomerulară renală în bolile sistemice : LES (fig. 1.73.), PAN, dermatomiozită, sindromul Goodpasture (asocierea hemoragiei pulmonare esențiale cu o glomerulonefrită rapid progresivă) (fig. 1.74), purpura Henoch-Schönlein etc.

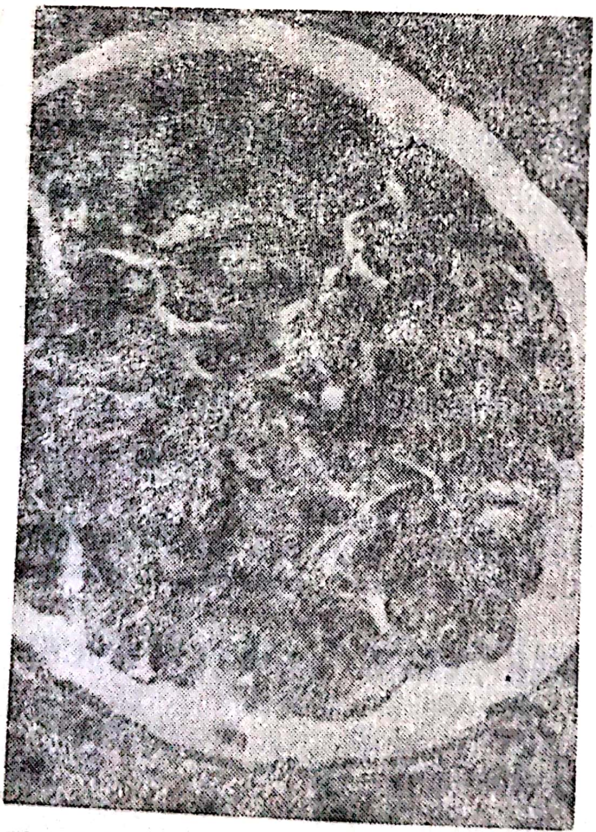


*Fig. 1.73.* Glomerulonefrită lupică. Microscopie optică. Aspect de „ansă de sîrmă" („wire loop") al anselor glomerulare.

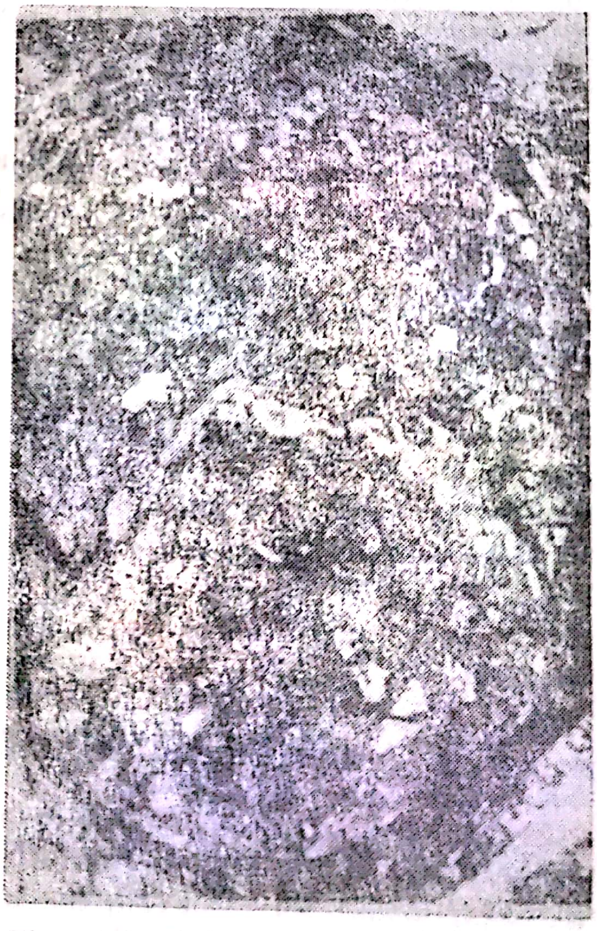


*Fig. 1.74.* Glomerulonefrită rapid progresivă prin anticorpi antimembrană bazală (sindrom Goodpasture). Microscopie optică. De notat proliferarea celulelor epiteliale („crescents"), care realizează sinechii capsulo-floculare în jurul ghemului capilar „strangulat".

Conform datelor epidemiologice actuale, majoritatea cazurilor la copil se încadrează în rîndul GNP primare, cu sau fără etiologie stabilită.

### 1.10.2. PATOGENIE

În cele mai multe cazuri de glomerulonefrită persistentă nu poate fi stabilit mecanismul patogenic cu mijloacele de investigație folosite în prezent.

În unele cazuri s-a evidențiat un posibil mecanism imunologic de producere — fie de tip complexe imune (exemplul tipic de boală de complexe imune circulante cronice este reprezentat de GNP din lupusul eritematos sistemic, în care s-a demonstrat existența în serul bolnavului, ca și depunerea pe membrana bazală glomerulară a complexelor DNA nativ/AC anti-DNA nativ), fie prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară (ca în sindromul Goodpasture).

Chiar și în situațiile în care studiile în imunofluorescență aduc date în favoarea unui posibil mecanism patogenic imunologic, natura antigenului implicat nu poate fi stabilită cu precizie. Se incriminează : infecții bacteriene, infecții virale, posibile mecanisme autoimune.

O serie de mecanisme — de natură speculativă încă în prezent — tind să explice evoluția cronică a îmbolnăvirilor glomerulare renale :

— tipul răspunsului imunologic al gazdei și frecvența contactului cu antigenul. Studiile lui Dixon și colaboratorii demonstrează că, la aceeași specie, se poate realiza experimental, prin administrarea aceluiași antigen — dacă condițiile de administrare ale acestuia și răspunsul gazdei este diferit — atît glomerulonefrite cu evoluție rapid auto-limitată, cît și forme persistente, cu distrucție nefronică progresivă ;

— depunerea de fibrină în glomerulii anterior lezați prin reacțiile imune ar putea contribui la progresiunea leziunilor și ar putea iniția modificări cronice la acest nivel. Formarea de semilune epiteliale *(crescents)* se crede în prezent că însemnează răspunsul proliferativ al celulelor epiteliale glomerulare la depunerea de fibrină ;

— sînt posibile intervenții secundare ale mecanismelor autoimune față de antigenele renale modificate de agentul etiologic inițial ;

— imunitatea mediată celular — față de antigene exogene sau de antigene tisulare proprii — a fost și ea postulată de unii autori.

Rămîn încă numeroase necunoscute cu privire la patogenia GNP și multe aserțiuni anterioare de controlat.

### 1.10.3. CLASIFICARE ANATOMICĂ

Introducerea PBR a permis conturarea unor tablouri histopatologice care — chiar dacă nu au toate în prezent o explicație clară etiologică sau patogenică — pot permite aprecieri asupra evoluției clinice și prognosticului.

Se disting :

1) glomerulonefritele membranoproliferative (fig. 1.75 și 1.76) ;

2) glomerulopatia extramembranoasă cronică ;

3) glomerulonefritele difuz proliferative (endo- și extracapilare), asociate sau nu cu formarea de semilune epiteliale *(crescents)* (fig. 1.77) ;

4) glomerulonefritele proliferative extracapilare asociate sau nu cu formarea de semilune epiteliale ;

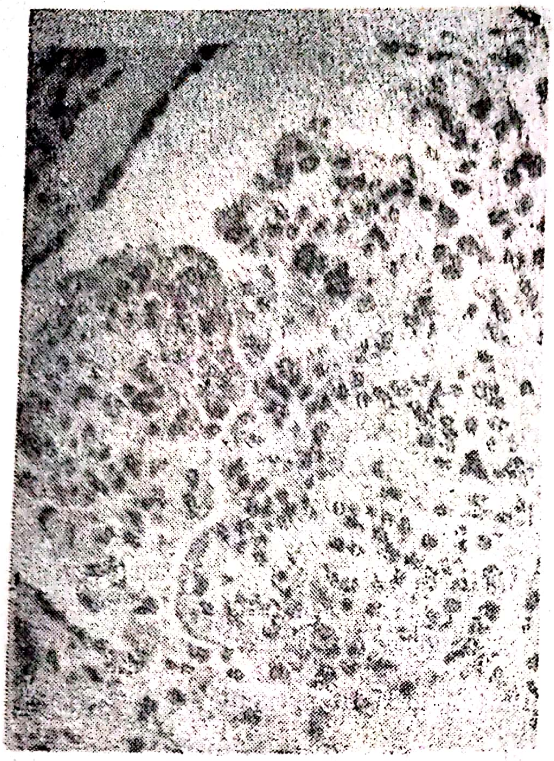


*Fig. 1.75.* Glomerulonefrită membrano-proliferativă. Microscopie optică. De notat lobulii ghemului capilar edemaţiaţi şi hipercelulari.

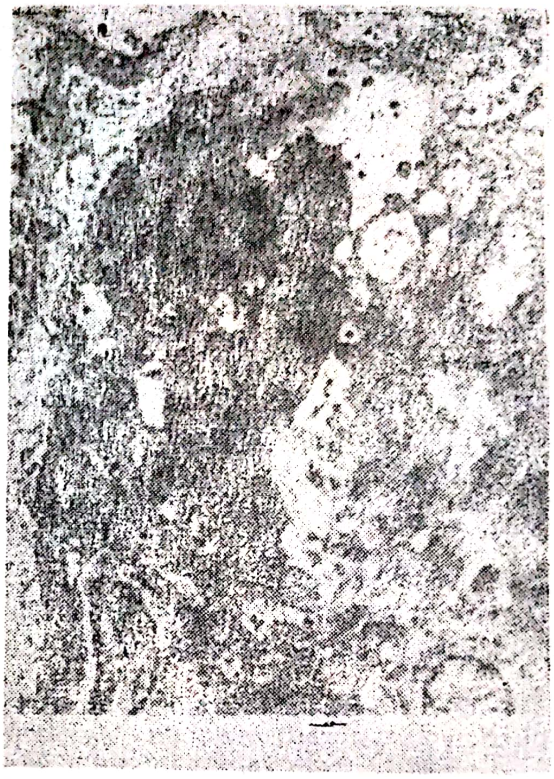


*Fig. 1.76.* Glomerulonefrită membrano-proliferativă realizată prin depunerea de complexe imune (microscopie electronică × 3 000). De notat dedublarea membranei bazale (între săgeţi) şi depozitele de complexe imune.

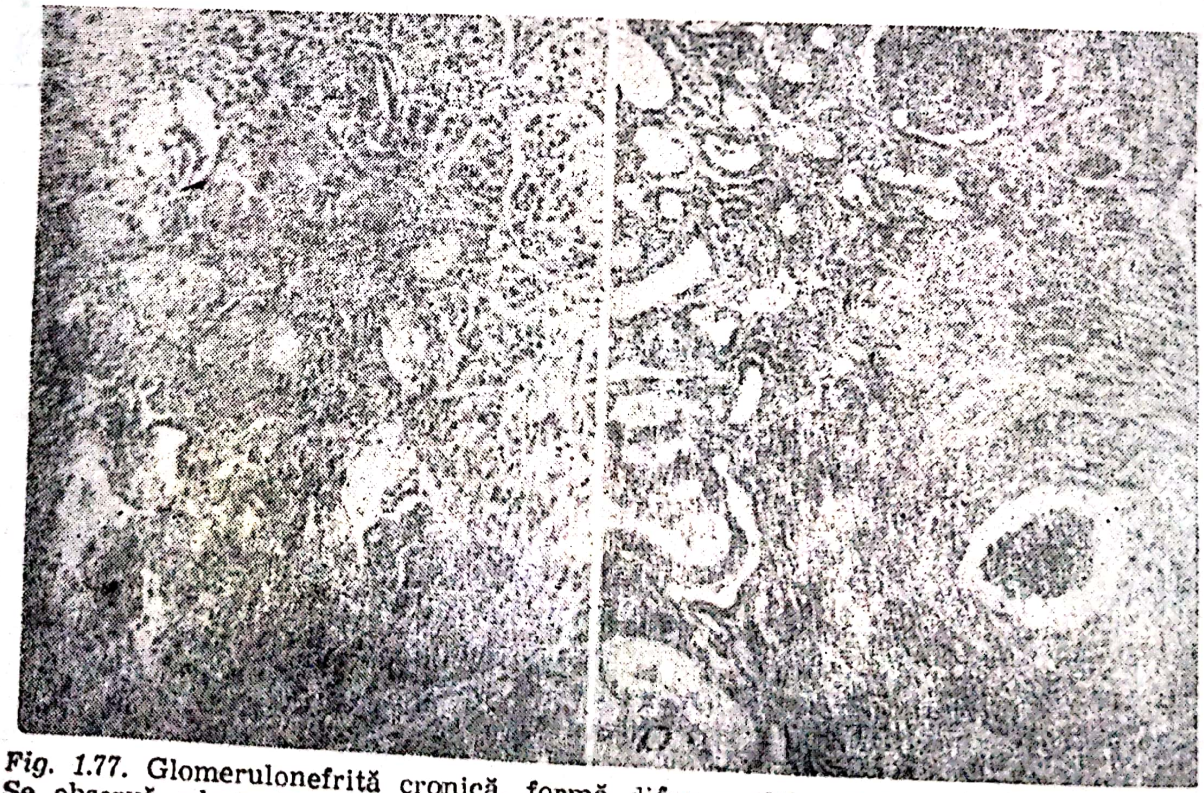


*Fig. 1.77.* Glomerulonefrită cronică, formă difuz proliferativă (microscopie optică). Se observă adeziunile floculo-capsulare (sinechii), hialinizarea lobulilor *(A)* şi îngroşarea peretelui arteriolelor (B).

5) glomerulonefrite focale și segmentare (fig. 1.78 și 1.79).

Cel mai bun prognostic (evoluție îndelungată, sub formă de pusee hematurice declanșate de infecție, cu tendință redusă de evoluție spre insuficiența renală cronică) îl au formele segmentare și focale, în timp ce glomerulonefritele difuz proliferative asociate cu formarea de semilune epiteliale au un prognostic grav (evoluție malignă : „glomerulonefrite rapid progresive", în care stadiul de uremie terminală se atinge după cîteva luni — un an de la debut).

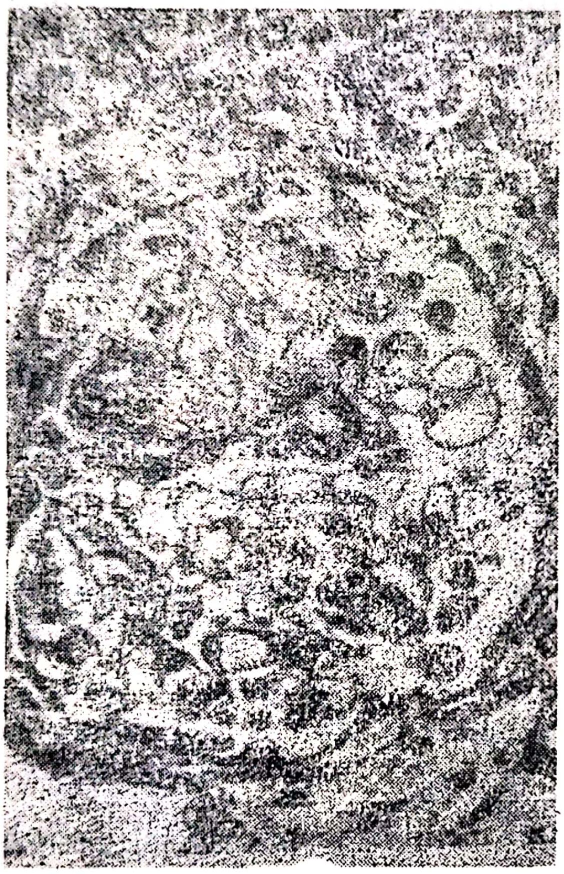


*Fig. 1.78.* Glomerulonefrită focală cu proliferare epitelială și atrofie (scleroză) parțială a ghemului capilar (microscopie optică).

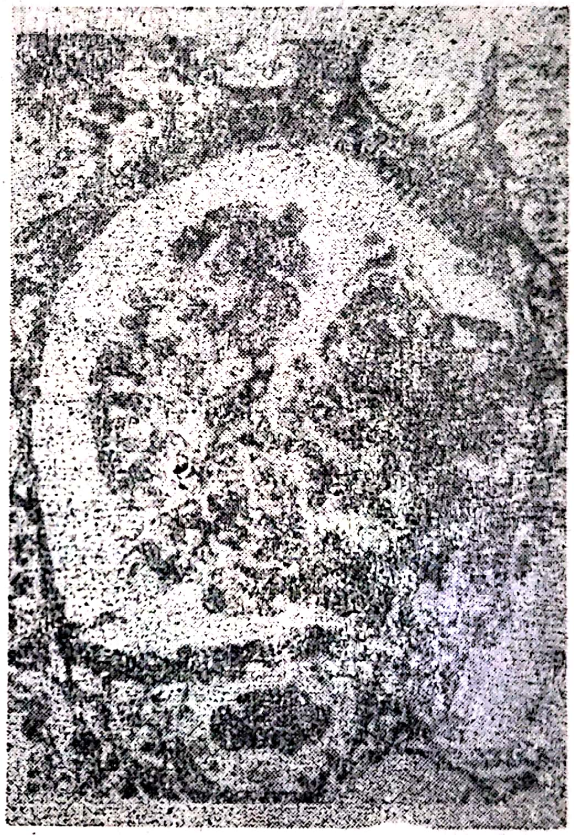


*Fig. 1.79.* Glomeruloscleroză focală (colorație argentică, microscopie optică). Se observă abundența țesutului fibrilar de scleroză la nivelul lobulului atrofic.

## 1.10.4. DATE CLINICE ȘI DE LABORATOR

*Puseele de acutizare* (exacerbările GNP) sînt greu de distins de glomerulonefritele acute postinfecțioase. Apar de obicei în context infecțios, îmbracă aspectul unei nefrite acute hematurice sau ale unui sindrom nefrotic impur.

Deși diferențierea este greu de făcut inițial, o serie de date ajută în acest sens :

— prezența unor antecedente renale, a unor manifestări renale familiale sau a datelor sugestive pentru o boală sistemică (lupus eritematos sistemic, purpură Henoch-Schönlein) ;

— puseul acut hematuric este de obicei coincident și nu consecutiv, cu interval de latență față de infecția respiratorie declanșatorie; infecția declanșatorie este cel mai des de etiologie virală și nu bacteriană;

— nu există evidențe de laborator ale unei infecții streptococice anterioare (titrul ASLO este normal);

— complementul seric nu este scăzut în timpul puseului (exceptînd glomerulonefrita membrano-proliferativă, care are un tablou clinic de sindrom nefrotic impur, complementul seric este scăzut și între pusee, în ser se evidențiază un factor inhibitor al $C_3$ : $C_3$ NeF);

— proteinuria își păstrează aspectul neselectiv; cilindrii granuloși sînt mai frecvent întîlniți decît hematuria asociată;

— absența evoluției rapid favorabile din glomerulonefrita acută postinfecțioasă constituie argumentul clinic hotărîtor în diagnosticarea GNP.

Pe măsura evoluției în timp a GNP se instalează tabloul insuficienței renale cronice (vezi capitolul respectiv).

### 1.10.5. EVOLUȚIE

*Tipurile evolutive de GNP,* ca și tablourile clinice realizate sînt foarte diferite:

*a)* evoluție malignă în glomerulonefritele rapid progresive, stadiul de insuficiență renală terminală fiind atins după 6 luni — 1 an de la debutul bolii (sindromul hemolitic uremic, unele glomerulonefrite difuz proliferative cu formare de semilune epiteliale)*;

*b)* evoluție în pusee — între pusee persistînd modificări urinare minime — către insuficiență renală cronică într-un interval de ani de zile (aspectul întîlnit majoritar);

*c)* evoluție cu lungi perioade de stabilizare, de „inactivitate" a inflamației glomerulare și lent progresivă, stadiul final fiind atins la vîrsta de adolescent sau adult tînăr (formele de GNP proliferative focale și segmentare);

*d)* evoluție latentă, lent progresivă, către insuficiență renală cronică (o varietate rară în practica clinică).

### 1.10.6. TRATAMENT

*Măsurile în timpul puseului acut* se suprapun peste acele descrise la tratamentul glomerulonefritei acute postinfecțioase, inclusiv tratamentul complicațiilor (hipertensiunea arterială, hiperkaliemia, manifestările de encefalopatie acută etc.).

*În cursul evoluției,* măsurile de bază constau în:

*a)* Măsuri igienodietetice:

— regim normoproteic pînă în stadiul decompensat al insuficienței renale cronice, adecvarea aporturilor electrolitice ($Na^+$, $K^+$, $Ca^{++}$, $PO_4$) la pierderile urinare, aport de lichide în relație strictă cu diureza, asigurarea unui aport normal de calorii și vitamine pentru creștere;

---

* Așa-zisele „forme maligne" de glomerulonefrite acute cu debut postinfecțios (vezi capitolul respectiv).

— evitarea eforturilor fizice mari (în funcție și de toleranța la efort).

*b)* Profilaxia și tratamentul corect al infecțiilor intercurente.

*c)* Evitarea vaccinărilor.

Se recomandă monitorizarea clinică și de laborator, în funcție de ritmul evolutiv.

O dată ajuns stadiul de *insuficiență renală cronică decompensată* măsurile terapeutice sînt acelea expuse la capitolul respectiv.

Trebuie subliniat faptul că, în general, nu există *măsuri de tratament etiologic*, iar *metodele de tratament patogenic* propuse nu și-au demonstrat eficacitatea (terapia cu heparină în formele rapid progresive, terapia imunosupresivă).

### 1.10.7. PROGNOSTIC

Prognosticul GNP este diferit, în funcție de evoluția particulară a fiecărei forme. În general evoluția este spre insuficiență renală cronică.

Progresele terapeutice recente (hemodializa cronică și transplantul renal) au îmbunătățit întrucîtva prognosticul în cazurile ajunse în stadiul de uremie terminală.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALLEN D. M., DIAMOND L. K., HOWELL D. A. — "Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch syndrome)", *Amer. J. Dis. Child.*, 1960, 99, 833.
2. BURKE E. C. — "Chronic nephritis in children : a diagnostic enigma", *Proc. Mayo Clinic*, 1959, 34, 591.
3. CHAPPEL J. A., KELSEY W. M. — "Hereditary nephritis", *Amer. J. Dis. Child.*, 1960, 99, 401.
4. DUNCAN D. A., DRUMMOND K. N., MICHAEL H. F., VERNIER R. L. — „Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis", *Ann. Int. Med.*, 1965, 62, 920.
5. EDELMANN C. M. Jr., GREIFER J., BARNETT H. L. — "The nature of kidney disease in children who fail to recover from acute glomerulonephritis", *J. Pediat.*, 1964, 64, 879.
6. EDELMANN C. M. Jr., BERNSTEIN J. — "Uremia : patho-physiology and treatment", pp. 1 340—1 346, în "Pediatrics", Edit. Henry L. Barnett, 14-th edition, Appleton Century Crofts, New York, 1968.
7. FELDMANN J. D., MARDINEY M. R., SCHULER S. E. — "Immunology and morphology of acute post-streptococcal glomerulonephritis", *Arch. Path.*, 1966, 81. 117.
8. HABIB R., KLEINKNECHT C., GUBLER M. C. — "Extramembranous glomerulonephritis in children", *J. Pediat.*, 1973, 82, 754.
9. HABIB R., BOIS E. — „Heterogeneité des syndromes néphrotiques à debut précoce du nourrisson", *Helv. paediat. Acta*, 1973, 28, 91.
10. HABIB R., KLEINKNECHT C., GUBLER M. C., LEVY M. — "Idiopathic membrano-proliferative glomerulonephritis in children, Report on 105 cases." *Clin. Nephrol*, 1973, 1, 194.
11. HABIB R., LEVY M. — „Les néphropaties du purpura rhumatoïde chez l'enfant. Etude clinique et anatomique de 60 observations", *Arch. Franç. Pédiat.*, 1972, 29, 305.
12. HABIB R., KLEINKNECHT C. — "Membranous nephropathy". În : Rubin M. I., Barratt T. M. (eds.) "Pediatric nephrology", p. 515—520, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.

13. HABIB R. — "Classification of glomerular nephropathies". În: Rubin M. I., Barratt T. M. (eds.) "Pediatric nephrology", p. 521—529, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.

14. IOAN I. COSTICĂ — „Nefrologie“, Ed. medicală, București, 1973.

15. JACOBS J. C. — „Systemic lupus erythematosus in childhood: Report of 35 cases", *Pediatrics*, 1963, 32, 257.

16. JAMES J. A. — "Persistent glomerulonephritis". În: James J. A. (ed.): "Renal disease in childhood", second edition, p. 223—242, The C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1972.

17. LIEBERMAN E., DONNEL G. N. — "Recovery of children with acute glomerulonephritis", *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, 109, 398.

18. MC CLUSKEY R. T., VASSALI P., GALLO G., BALDWIN D. S. — "An immunofluorescent study of pathogenetic mechanisms in glomerular diseases", *New Engl. J. Med.*, 1966, 274, 695.

19. MC CRORY W. W., SHIBUYA M., WORTHEN H. G. — "Hereditary renal glomerular diseases in infancy and childhood", *Advances Pediat.*, 1966, 14, 253.

20. MC CRORY W. W. — "Chronic progressive glomerulonephritis of nonspecific origin", pp. 1 359—1 360, în: "Pediatrics", edit. Henry L. Barnett, 14-th edition, Appleton Century Crofts, New York, 1968.

21. MC LEAN R. H., MICHAEL A. F., FISH A. J., VERNIER R. L. — "Systemic Lupus Erythematosus, Anaphylactoid purpura and Vasculitis syndromes". În: Rubin M. I., Barratt T. M. (eds.) "Pediatric nephrology", p. 575—594, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.

22. MICHAEL A. F. JR., DIAMOND K. N., GOOD R. A., VERNIER R. L. — "Acute poststreptococcal glomerulonephritis: Immune deposit disease", *J. Clin. Invest.*, 1966, 45, 237.

23. MICHAEL A. F. JR. et al. — "Immunosuppressive therapy of chronic renal disease", *New Eng. J. Med.*, 1967, 276, 817.

24. MUEHRKE R. C., KARK R. M., PIRANI C. L., POLLAK V. E. — "Lupus nephritis. A clinical and pathological study based on renal biopsies", *Medicine*, 1957, 36, 1.

25. POLLAK V. E., PIRANI C. L., SCHWARTZ F. D. — "Natural history of renal manifestations of systemic lupus erythematosus", *J. Lab. Clin. Med.*, 1964, 63, 537.

26. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Glomerulonefrite persistente“. În: Popescu V., Arion C., Dragomir D. „Nefrologie pediatrică“, p. 170—173, Litografia I.M.F., București, 1981.

27. POPESCU V. — „Glomerulonefritele persistente“. În: Vasiliu G. (sub red.): „Medicamentele folosite în terapeutica pediatrică“, p. 217—220, Ed. medicală, București, 1979.

28. PROSKEY A. J., WEATHERBEE L., EASTERLING R. E., GREENE J. A., WELLER J. M. — "Goodpasture's syndrome: a report of five cases and review of the literature", *Am J. Med.*, 1970, 48, 162.

29. SEEGAL B. C., ANDRES G. A., HON K. G., ZABRISKIE J. B. — "Studies of pathogenesis of acute and progressive glomerulonephritis in man by immunofluorescein and immunoferritin techniques", *Fed. Proc.*, 1965, 24, 500.

30. SWANSON M. A., SCHWARTZ R. S. — "Immunosupressive therapy", *New Eng. J. Med.*, 1967, 277, 163.

31. URSEA N. — „Cum tratăm glomerulonefritele“. Colecția „Cum tratăm“, Ed. medicală, București, 1969.

32. VERNIER R. L., FARQUAHAR M. G., BRUNSON J. G., GOOD R. A. — "Chronic renal diseases in children", *Am. J. Dis. Child.*, 1958, 96, 306.

33. WEST C. D., MC ADAMS A. J., MC CONVILLE J. M., DAVIS N. C., HOLLAND N. H. — "Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical and pathological characteristics", *J. Pediat.*, 1965, 67, 1 098.

34. WHITE R. H. R., CAMERON J. S., TROUNCE J. R. — "Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by the nephrotic syndrome", *Brit. Med. J.*, 1966, 2, 853.

# 1.11. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR (ITU)

## 1.11.1. DEFINIȚIE, CRITERII DE DIAGNOSTIC

ITU sînt boli inflamatorii, de etiologie infecțioasă, ale tractului urinar și/sau interstițiului renal.

Criteriile de diagnostic ale ITU sînt : a) prezența obligatorie a bacteriuriei semnificative (peste 100 000 colonii/ml) ;

b) prezența neobligatorie (dar frecventă) a „piuriei" (leucocituriei) : $> 25$ leucocite/mm$^3$ în urina proaspătă, necentrifugată, la fetițe, și $> 50$ leucocite/mm$^3$, în aceleași condiții, la băieți.

## 1.11.2. ETIOLOGIE

Etiologia ITU este dominată și la copil de agenții bacterieni, din rîndul cărora se întîlnesc cu cea mai mare frecvență germeni Gram negativi (60—90%). Mult mai rar se întîlnesc infecții produse de germeni Gram pozitivi, de asociații microbiene sau de alți agenți (micelii, protozoare, paraziți).

Tabelul 1.64 înfățișează datele etiologice în ITU la copil.

*Tabelul 1.64*

**Etiologia ITU la copil**
(după E. Cheli, modificat 8)

1. *ITU bacteriene :*
   a) Bacili gram negativi (60—90%) în ordinea frecvenței :
      *E. coli*
      *A. aerogenes*
      *Proteus mirabilis*
      *Pseudomonas aeruginosa*
      *Paracoli — Klebsiella*
      *H. influenzae*
   b) Bacili gram pozitivi (15—20%) în ordinea frecvenței :
      *Streptococcus faecalis*
      *Streptococcus haemolitic*
      *Staph. aureus*
      *Staph. albus*
   c) Infecții polimicrobiene (15—20%)
2. *ITU produse de alți agenți patogeni* (excepționale)
   a) Micelii : *Candida albicans*
   b) Protozoare : *Trichomonas*
   c) Paraziți : *Bilharzia*
   d) Virusuri : adenovirusuri (cistita acută hemoragică abacteriană), virusuri din grupul herpetic („sindromul uretral acut")

## 1.11.3. PATOGENIE

### 1.11.3.1. ROLUL PATOGENIC AL UNOR FACTORI CE ȚIN DE GERMENUL CAUZAL

O serie de studii mai recente demonstrează rolul patogenic al unor factori ce țin de germenul cauzal :

- prezența antigenelor polizaharidice de suprafață ($K_1$, $K_2$ $K_3$, $K_{12}$, $K_{13}$), întîlnite la peste 70% din tulpinile refritogene de E. coli se corelează cu patogenicitatea acestora, determinînd rezistența la opsonizare, fagocitoză, la activitatea bactericidă a serului, probabil prin inhibiția unor componente ale complementului ;
- virulența tulpinilor de E. coli izolate în ITU se corelează bine cu calitatea acestora de a adera la celulele uroepiteliale umane. Aderența acestora se asociază frecvent cu prezența unor organite filamentoase, proteinacei, *fimbriile* sau *pilii*, capa-

bile să recunoască receptorii specifici la nivelul celulelor uroepiteliale normale. Receptorul specific se pare că se asociază cu glicosfingolipidele sistemului antigenic P eritrocitar, în care dizaharidul galactozo-1-4 α-galactoză constituie elementul receptor minim.

Diferențele de susceptibilitate individuală la ITU la om ar fi, cel puțin parțial, legate de densitatea și disponibilitatea acestor receptori. IgA secretorii (produse local, în tractul urinar) prin fixarea la acești receptori ar proteja epiteliul de aderența bacteriană.

Bacteriile fimbriate, aderente la epiteliile căilor urinare, rezistă la acțiunea de spălare („wash out") a urinii, favorizînd ascensiunea lor în parenchimul renal. Structura de receptor corespunzătoare fimbriilor s-a localizat și în rinichi, în special pe celulele tubulare.

De notat că aceeași tulpină nefritogenă de E. coli poate fi fimbriată sau nu, în funcție de condițiile de cultură ! (deci de unii factori de mediu) ;

③ • endotoxinele bacteriilor gram-negative reduc peristaltica ureterală, favorizînd ascensiunea bacteriană.

### 1.11.3.2. MODALITĂȚI DE PRODUCERE

ITU sînt produse pe două căi : ascendentă (prioritară) și hematogenă (mai rar întîlnită).

În cazul producerii pe cale ascendentă, la fetițe, infecțiile vulvovaginale sau contaminarea de vecinătate din zona anorectală produc infectarea zonei periuretrale. Datorită particularităților anatomice (uretră scurtă), pe cale uretrală, infecția se propagă la vezica urinară.

*Infectarea urinii vezicale constituie momentul patogenic cel mai însemnat în producerea ITU.* Urina vezicală infectată, îndeosebi în prezența unor factori locali favorizanți, contaminează pe rînd ureterul și bazinetul. de unde se propagă în interstițiul renal.

Și la băieți, infecția are ca punct de plecare zona periuretrală, de unde infecția abordează uretra și apoi urina vezicală, cu aceleași posibilități de evoluție ascendentă ca cele descrise mai sus.

În cazurile mai rare de ITU produse descendent, pe cale hematogenă, germenii dintr-un focar primar de infecție, pe cale sanguină (bacteriemie !) pătrund în interstițiul renal, unde formează microabcese interstițiale (aceasta explică de ce ITU produse hematogen — care sînt obligatoriu pielonefrite — sînt în general mai severe). Microabcesele contigui papilei renale produc papilite (necroză papilară), de unde infecția cuprinde bazinetul, ureterele, urina vezicală.

### 1.11.3.3. FACTORI FAVORIZANȚI

În afara factorilor primari (agenții etiologici), în producerea ITU acționează și o serie de factori favorizanți, de o deosebită importanță patogenică. Ei sînt, în ordinea însemnătății :

*a) Factori favorizanți ce țin de aparatul urinar și zonele de vecinătate* (infecțiile genitale, malformații ale tractului urinar și alte boli ale tractului urinar). În aceste condiții, frecvența ITU este deosebit de mare și evoluția acestora este caracteristică (recidivantă, trenantă).

Din punct de vedere patogenic, acest grup de factori favorizanţi realizează în principal două mecanisme : obstrucţia cu staza retrogradă a urinii şi refluxul urinii infectate din căile urinare inferioare spre bazinet.

Fig. 1.80, 1.81, 1.82 înfăţişează principalele situaţii patologice din acest grup care constituie factori favorizanţi ai ITU la copil.

*b) Factorii favorizanţi generali* în producerea ITU la copil sînt reprezentaţi de : infecţiile sistemice (cu bacteriemie), deficienţele apărării antimicrobiene (deficite imunologice congenitale sau handicapuri biologice ce interferează cu apărarea antimicrobiană) şi de unele tulburări metabolice congenitale sau cîştigate (acidoze tubulare renale, hipokaliemie, diabetul zaharat etc.)*.

*c)* O altă categorie de factori care explică uşurinţa cu care infecţiile căilor urinare se fixează la nivelul interstiţiului renal o constituie *particularităţile metabolice şi funcţionale ale interstiţiului renal.* Aceste particularităţi sînt : scăderea activităţii complementului seric la nivelul medularei renale prin interferenţa proceselor de amoniogeneză, ca şi mediul hiperosmotic medular (legat de funcţia de concentrare a rinichiului) care favorizează apariţia de forme L bacteriene.

### 1.11.4. FIZIOPATOLOGIE

① Inflamaţia căilor urinare, determinată bacterian, are drept consecinţe :

*a)* tulburări reversibile ale motilităţii şi tonusului diverselor segmente ale tractului urinar interesate (spasme, hipo- sau hipertonie, hipomotilitate, refluxul vezicoureteral, modificări evidenţiate urografic) ;

b) producerea de IgA urinare crescute (un semn important de diagnostic).

② În cazul în care infecţia se cantonează la nivelul interstiţiului renal (producîndu-se cu alte cuvinte o pielonefrită acută), apar în plus o serie de tulburări caracteristice :

① modificarea gradientului osmotic din medulară prin hiperemia inflamatorie, avînd ca rezultat scăderea capacităţii de concentrare ;

② tulburarea funcţiei tubulare duce la constituirea unui dezechilibru glomerulotubular şi apariţia de cantităţi crescute de $Na^+$ (care nu se mai retroresoarbe normal) la nivelul tubului contort distal *(macula densa)*; în acest mod se declanşează mecanismul renină-angiotensină-aldosteron, avînd drept consecinţe : hipertensiunea arterială şi scăderea filtrării glomerulare prin vasoconstricţie renală (la nivelul arteriolei aferente), cu producerea retenţiei azotate ;

③ focarele infecţioase din medulară produc eliberare intravasculară de toxine microbiene responsabile de producerea de manifestări ca : febră, frison, anemie hemolitică *(Escherichia coli)*, semne neurologice : agitaţie, somnolenţă, convulsii ;

④ infecţia renală persistentă determină — îndeosebi la sugar — un răsunet metabolic general, cu interesarea digestiei (tulburări digestive),

---

* Concentraţiile crescute de glucoză în urină inhibă migrarea, aderenţa şi bactericidia polimorfonuclearelor faţă de germenii patogeni.

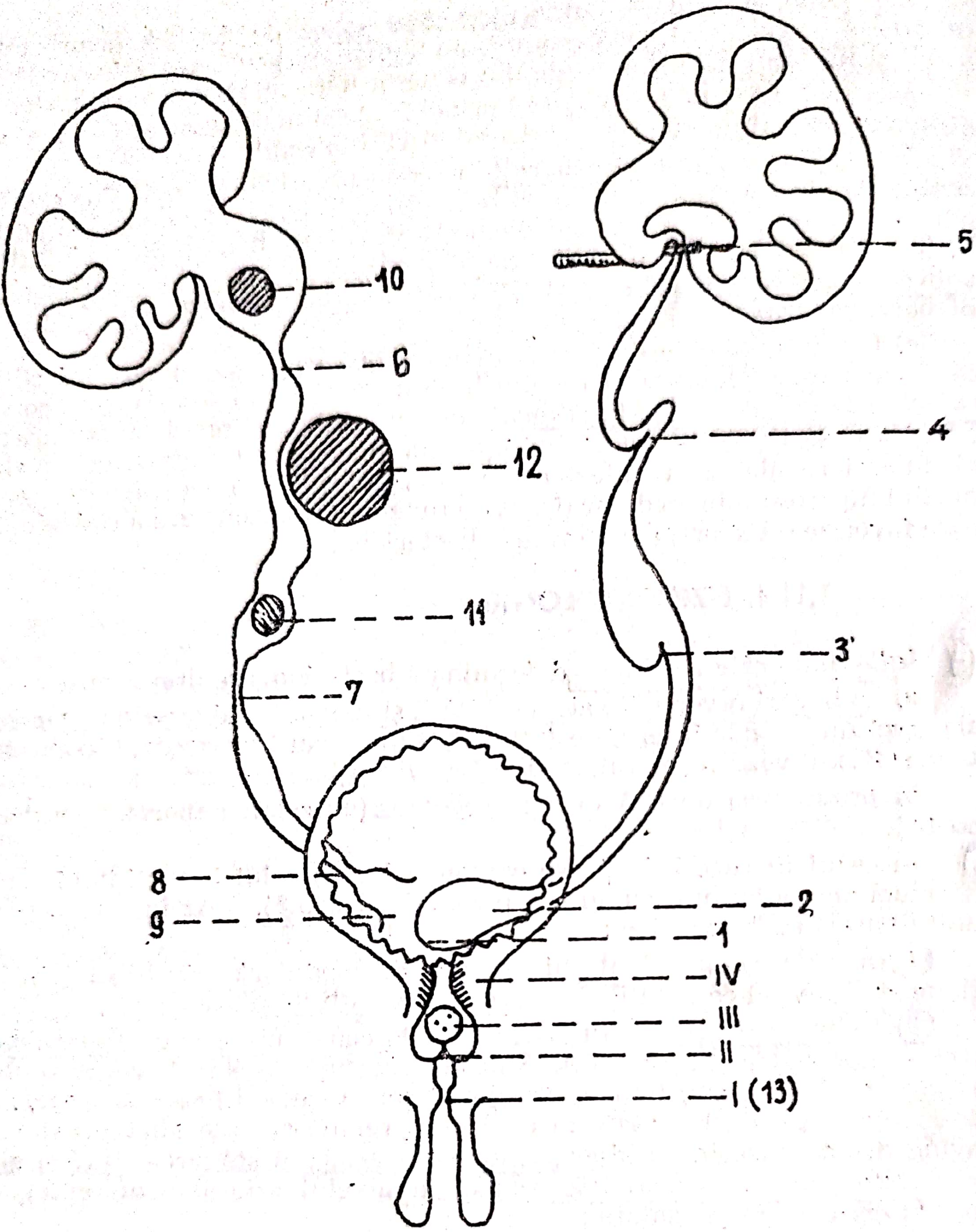


*Fig. 1.80.* Factorii favorizanți ai infecțiilor urinare ce țin de aparatul urinar (modificat după Grob) I—IV : Obstacole subvezicale ; I — Stenoza uretrală congenitală ; II — Valve uretrale congenitale ; III — Hipertrofia colicului seminal ; IV — Stenoza colului vezical.

1—9 : Malformații supravezicale : 1 — Stenoza orificiului ureteral ; 2 — Ureterocel ; 3 — Formare de valve intraureterale ; 4 — Ureter sinuos ; 5 — Stenoza ureterului prin vas polar aberant ; 6 — Stenoza joncțiunii pieloureterale ; 7—8 — Stenoza ureterului distal ; 9 — Reflux în caz de deschidere largă a orificiilor ureterale. 10—13 : Cauze dobîndite : 10 — Concrețiune la coletul bazinetului ; 11 — Calcul ureteral situat deseori deasupra orificiului ureteral ; 12 — Comprimarea ureterului prin tumori ; 13 — Strictură uretrală traumatică.

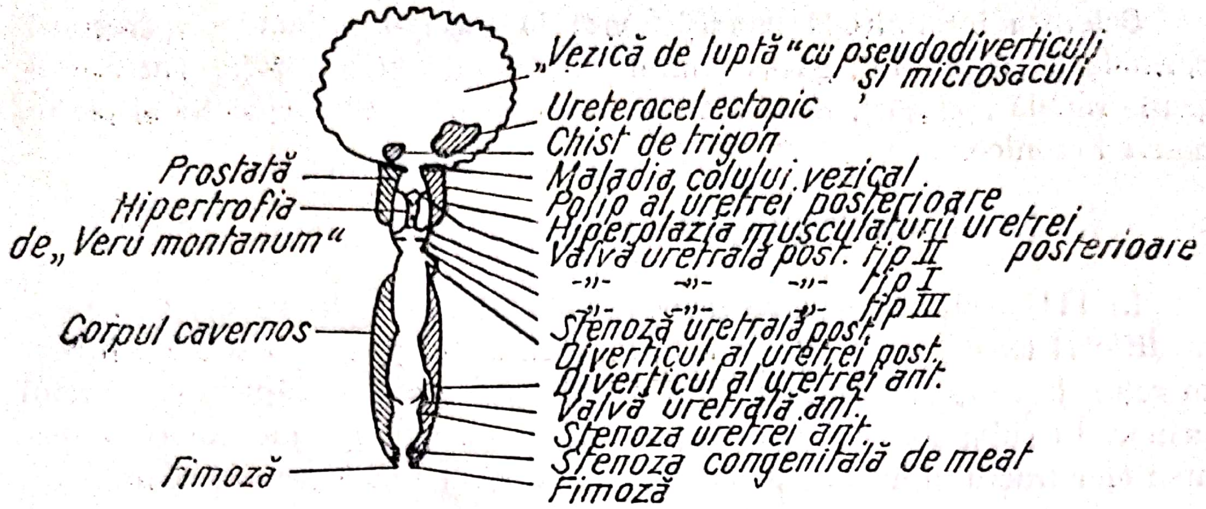

„Vezică de luptă" cu pseudodiverticuli și microsaculi
Ureterocel ectopic
Chist de trigon
Prostată
Maladia colului vezical
Hipertrofia de „Veru montanum"
Polip al uretrei posterioare
Hiperplazia musculaturii uretrei posterioare
Valvă uretrală post. tip II
-„- -„- -„- tip I
-„- -„- -„- tip III
Corpul cavernos
Stenoză uretrală post.
Diverticul al uretrei post.
Diverticul al uretrei ant.
Valvă uretrală ant.
Stenoza uretrei ant.
Stenoza congenitală de meat
Fimoză
Fimoză

*Fig. 1.81.* Reprezentare schematică a principalelor malformații ale aparatului urinar inferior la sexul masculin.

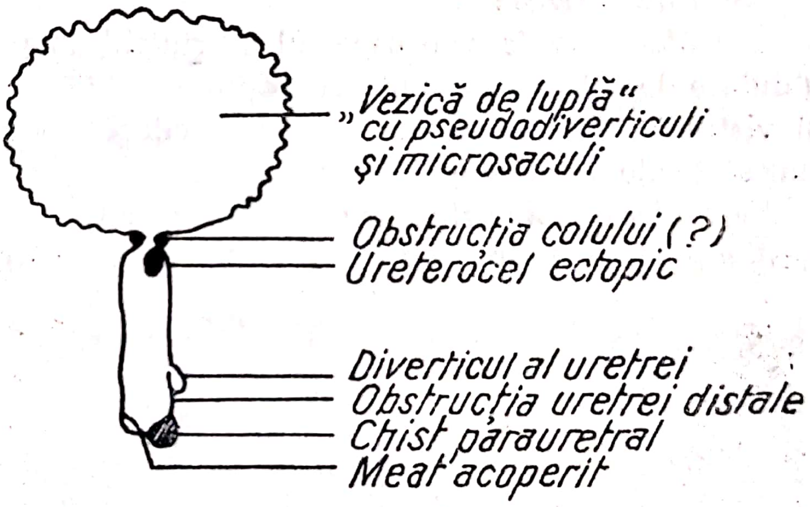

„Vezică de luptă" cu pseudodiverticuli și microsaculi
Obstrucția colului (?)
Ureterocel ectopic
Diverticul al uretrei
Obstrucția uretrei distale
Chist parauretral
Meat acoperit

*Fig. 1.82.* Reprezentare schematică a principalelor malformații ale tractului urinar inferior la sexul feminin.

modificarea metabolismului intermediar care alături de accentuarea catabolismului duce la tulburarea nutriției (malnutriție secundară, determinată de infecție).

De asemenea, în prezent există dovezi că întreținerea procesului inflamator interstițial renal (cronicizarea unei pielonefrite acute) se face prin mecanisme imunologice.

Într-adevăr, infecția parenchimului renal produce însemnate modificări imunologice :

*a)* producerea de anticorpi față de antigenele bacteriene, cu rol protector, sanogenetic ; unii din acești anticorpi au și importanță diagnostică (exemplu : titrul anticorpilor anti „O" față de *Escherichia coli)* ;

*b)* modificarea antigenelor proprii, renale, duce la declanșarea unor fenomene de autoimunitate locală, care pot întreține secundar inflamația interstițială.

Evoluția focarelor inflamatorii din interstițiu, în cazul cronicizării, se face spre scleroza interstițială, cu distrugere tubulară și glomerulară progresivă și evoluție spre insuficiența renală cronică, cu exitus în uremie terminală.

Scleroza interstițială condiționează la copil o tulburare a creșterii normale a rinichiului, găsirea unui rinichi mic la urografie sau radiografie renală „pe gol“, fiind semnul patognomonic de diagnostic al pielonefritei cronice.

## 1.11.5. ANATOMIE PATOLOGICĂ

În ITU acute, localizate doar la nivelul tractului urinar, se găsesc modificări locale caracterizate prin hiperemie, edem al mucoasei și hipersecreție de mucus, eventual ulcerații ale mucoasei ce căptușește tractul urinar. În submucoasă, cu extensie uneori spre tunica musculară a segmentelor tractului urinar, se observă infiltrație cu polimorfonucleare.

### 1.11.5.1. PIELONEFRITA ACUTĂ

Se caracterizează :

— *Macroscopic* prin aspectul de rinichi „mare roșu“, cu zone triunghiulare de colorație gălbuie la secțiune, avînd baza în regiunea corticalei și vîrful în apropierea unui calice (modificările mucoasei tractului urinar sînt cele descrise mai sus) ;

— *microscopic* prin existența focarelor inflamatorii interstițiale (congestie + edem interstițial + infiltrație cu polimorfonucleare) (fig. 1.83).

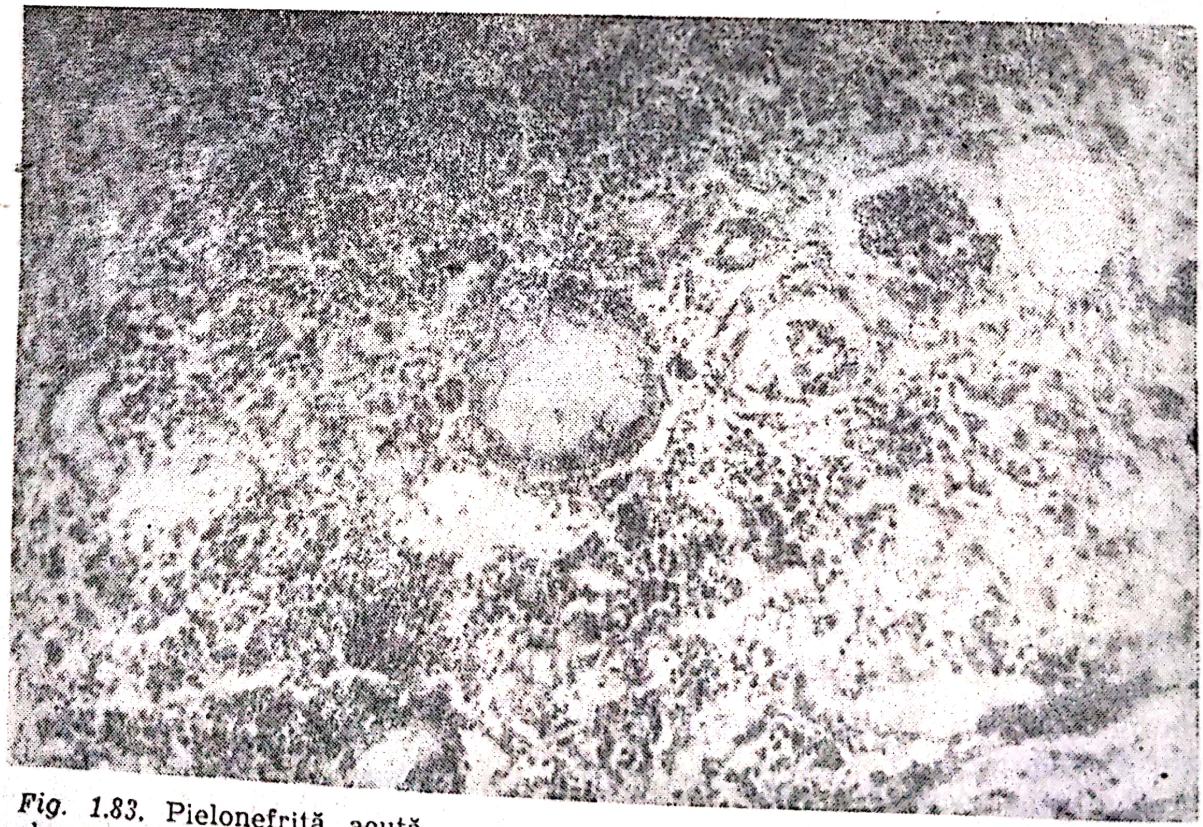


*Fig. 1.83.* Pielonefrită acută — aspect histopatologic (microscopie optică). Se observă bogat infiltrat interstițial cu polimorfonucleare și prezența cilindrilor leucocitari în tubii renali dilatați.

Ele sînt dispuse peritubular sau difuz în interstițiu și pot evolua spre formarea de microabcese. În tubii renali se găsesc: celule epiteliale descuamate, leucocite, cilindri leucocitari și germeni.

### 1.11.5.2. PIELONEFRITA CRONICĂ

Se diagnostichează anatomo-patologic pe baza modificărilor macroscopice și microscopice caracteristice:

— aspectul de rinichi mic scleros, cu sistemul caliceal deformat și dilatat;

— existența fibrozei interstițiale însoțită de focare inflamatorii, scleroză glomerulară, periglomerulară și peritubulară, dilatații chistice și atrofii tubulare, hialinizarea glomerulilor (fig. 1.84).

Și în pielonefrita cronică se găsesc modificări inflamatorii (cronice) ale mucoasei și submucoasei tractului urinar, îndeosebi ale sistemului pielocaliceal.

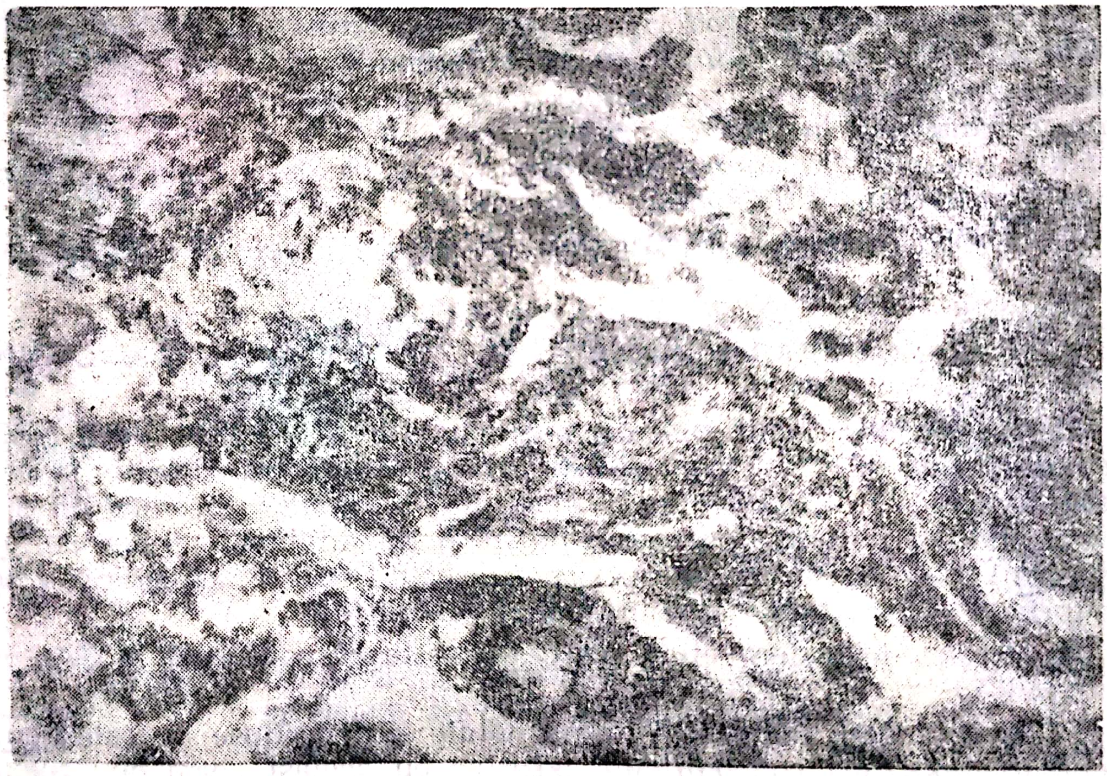


*Fig. 1.84.* Pielonefrită cronică, aspect histopatologic (microscopie optică). De notat tubii renali dilatați și atrofici, precum și prezența de țesut scleros și moderat infiltrat inflamator în interstițiu.

O formă anatomică particulară de pielonefrită cronică este *pielonefrita xantogranulomatoasă* (formă pseudo-tumorală, tumora renală fiind constituită din mase granulomatoase, conținînd celule de inflamație acută și cronică — polimorfonucleare și limfo-histio-monocite —, fibroblaști și celule de încărcare lipidică („celule spumoase"). (fig. 1.85).

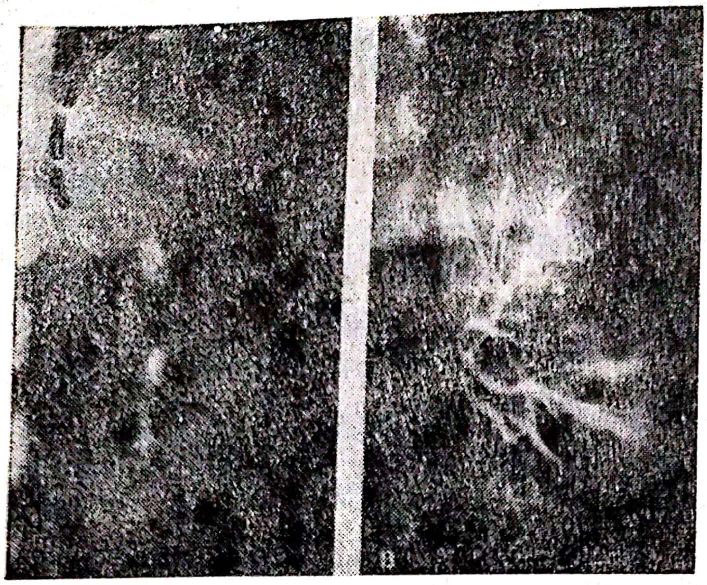


*Fig. 1.85.* Pielonefrită xantogranulomatoasă :
*A* — Urografia endovenoasă evidențiază calice și pelvis normal în stînga, cu o delimitare însă anormală, indistinctă a marginii polului superior a rinichiului stîng, imagine ce pune problema unei formațiuni tumorale localizate în lobul superior.
*B* Arteriografia renală demonstrează distribuția normală a vaselor arteriale renale, care nu se extind la nivelul formațiunii tumorale.

## 1.11.6. TABLOU CLINIC

*Conform concepției moderne — Winberg, Bergström și colab. — ITU nu sînt o boală unitară, ci un grup de boli avînd în comun prezența bacteriuriei semnificative, dar cu etiologie și patogenie diferită, ca și cu heterogenitate manifestă în ceea ce privește sexul afectat predominant, vîrsta, prezența sau absența anomaliilor asociate ale tractului urinar, tendința la recidive, răspunsul terapeutic, prognosticul imediat și tardiv.*

Se descriu în prezent următoarele categorii distincte de ITU ale copilului.

### 1.11.6.1. ITU LA NOU-NĂSCUT*

(M>F) – Coli (90%) – hematogen –

Frecvența ITU manifeste la nou-născut este de 1—2‰ (deși 1—2% din nou-născuți prezintă bacteriurie semnificativă tranzitorie, izolată). Interesează în mod deosebit sexul masculin. Debutul se produce în perioada neonatală tardivă (maximum de incidență în jurul vîrstei de 3—4 săptămîni) ; se observă în special la nou-născuții cu greutate mică la naștere (prin prematuritate sau malnutriție intrauterină).

Din punct de vedere etiologic *E. coli* este responsabilă în 90% din cazuri.

În majoritatea cazurilor, ITU neonatale sînt produse pe cale hematogenă (hemoculturi concomitente pozitive cu același germene ; coexistența unor alte focare infecțioase : meningiene, otice, bronhopneumonice ; frecvent sînt asociate cu omfalite sau celulite supurative ; în antecedentele multor nou-născuți cu ITU se depistează circumstanțe ale nașterii sugerînd posibilitatea unei infecții hematogene a parenchimului renal : travaliu prelungit, rupere a membranelor cu peste 24 de ore înainte de expulzie, febră la mamă în intervalul perinatal imediat, asfixie la naștere, posibilitatea de lichid amniotic infectat).

---

* Vezi și capitolul Nou-născutul, vol. V.

Simptomatologia este nespecifică: rareori tulburări ale echilibrului termic (hipertermie sau, mai frecvent, hipotermie), sindrom dispeptic (vărsături, diaree), sindrom de deshidratare acută, șoc infecțios și/sau anhidremic, icter, sindrom hemoragic cutaneo-mucos sau exteriorizat la nivelul plăgii ombilicale, semne neurologice (somnolență, hipotonie sau hipertonie, hiperexcitabilitate, convulsii sau adinamie, comă), lipsa progresării ponderale adecvate.

Frecvent, în evoluția unei ITU neonatale se întîlnesc focare de infecție concomitente specifice ca hepatita microbiană (clinic : sindrom icteric și hepatomegalie ; biologic : icter cu bilirubină conjugată crescută, teste inflamatorii pozitive, sindrom citolitic moderat sau absent, probele de alterare funcțională a celulei hepatice pozitive) și meningita (LCR hipertensiv, albumină ușor crescută — 0,5—1 g‰ —, reacție celulară moderată : 20—200 elemente/$mm^3$, cu predominanța limfocitelor, absența germenilor și a altor modificări ale LCR la examenul biochimic).

Adesea, tabloul unei ITU neonatale este marcat de prezența unor tulburări biologice severe : acidoză metabolică, anemie (hemolitică), azotemie, hiperleucocitoză cu mielemie, coagulare diseminată intravasculară, hiponatremie.

Examenul urinii este, de regulă, fără modificări semnificative, exceptînd bacteriuria.

ITU neonatale se caracterizează, de asemenea, și prin absența anomaliilor obstructive asociate ale tractului urinar.

Din punct de vedere terapeutic, obiectivele sînt :

*a)* corectarea tulburărilor biologice grave : acidoza, anemia, CID, SDA, de care depinde evoluția imediată ;

*b)* tratament antibiotic intens și prelungit, ca într-o septicemie neonatală : antibiotice bactericide, active pe germenul cauzal (de obicei combinația de ampicilină și gentamicină), inițial în doze mari, i.v., timp de 10—14 zile, urmate de administrarea i.m. sau p.o. prelungită a unui antibiotic sau chimioterapic (în medie 2 luni durata totală a antibioterapiei).

Prognosticul imediat este sever (*exitus* în aproximativ 20% din cazuri în faza acută, obișnuit prin sindroamele biologice severe), în timp ce prognosticul tardiv este foarte bun : tendință deosebit de scăzută la recidivă, nu evoluează spre pielonefrită cronică și insuficiență renală cronică.

### 1.11.6.2. ITU LA SEXUL FEMININ ȘI MASCULIN ÎN PRIMUL AN DE VIAȚĂ ȘI LA COPILUL MIC (1–3 ANI)

F>M -Coli-

În ceea ce privește frecvența, se remarcă deja preponderența cunoscută a sexului feminin (după Barnett, 4% pentru fetițe și 0,5% la băieți).

Etiologic, germenul predominant continuă să fie *E. coli*, asociindu-se însă și *Proteus*, *Klebsiella*, mai rar cocii gram pozitivi.

În marea majoritate a cazurilor, ITU la acest grup de vîrstă se realizează pe cale ascendentă.

①

Simptomatologia este nespecifică: stare febrilă (trebuie să ne gîndim la posibilitatea ITU la orice sugar sau copil mic cu stare febrilă prelungită de etiologie nedeterminată), absența creșterii în greutate, neexplicată prin tulburări ale aportului sau pierderi digestive crescute de substanțe plastice, vărsături și diaree (să avem în vedere posibilitatea ITU în diareele grave sau trenante ale sugarului), sindrom de deshidratare acută, semne neurologice (convulsii febrile, somnolență), stare toxică. Rareori părinții notează simptome de localizare a suferinței la nivelul tractului urinar : polakiurie, disurie (manifestată prin agitație, plînset în timpul micțiunii), hematurie (lizereu roșiatic al petei de urină pe scutece), retenție de urină, rinichi palpabil.

Biologic, sugarul și copilul mic cu ITU prezintă hiperleucocitoză cu neutrofilie, granulații toxice în neutrofile, hiperazotemie (mai rar ca la nou-născut și în special în formele obstructive).

Sumarul de urină notează : albuminurie discretă, leucociturie, cilindri leucocitari.

În acest interval de vîrstă, se remarcă o asociere frecventă a ITU cu malformațiile urinare (pînă la 80% din cazuri*), în special la băieți.

Evolutiv, se remarcă o tendință crescută la recidive, în special la fetițe sau în cazurile asociate cu malformații ale tractului urinar.

Prognosticul imediat al ITU la acest grup de vîrstă este favorabil, cel tardiv depinde de asocierea cu uropatiile malformative și de numărul recidivelor.

### 1.11.6.3. ITU LA COPILUL MARE

F>M - Coli -

Frecvența este de asemenea superioară la sexul feminin (1—1,2% la fetițe față de 0,03% la băieți, după Barnet și Kunin, deci o netă predominanță a sexului feminin !).

Din punct de vedere etiologic, pe lîngă *E. coli* — în continuare germenul cel mai des întîlnit, îndeosebi la primul puseu — se notează ITU produse de *Proteus*, *Klebsiella* — *Aerobacter*, enterococ.

*Clinic*, sînt prezente :

*a) sindromul infecțios* : febră, frison, fatigabilitate, cefalee, paloare, alterarea stării generale ;

*b) simptomele digestive* : anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale spontane, difuze sau localizate în flancuri ;

*c) simptomele urinare* : polakiurie, disurie, urgență la micțiune, enurezis**, urină hematurică la debut***.

Examenul obiectiv decelează în plus : sensibilitate în unghiul costovertebral sau în unghiul costomuscular, pe traiectul ureterelor sau suprapubian ;

*d) hipertensiunea arterială*, într-un număr redus de cazuri (după cum se va vedea ulterior în cele cu interesare a parenchimului renal ; pielonefritele acute).

---

[*] Acest fapt arată de ce este indicată urografia la sugarul și copilul mic de sex masculin, chiar în prezența unui prim puseu al ITU.

[**] Deși la acest grup de vîrstă enurezisul este în majoritatea cazurilor psihogen, el trebuie să atragă atenția asupra posibilităților unei ITU sau malformații a tractului urinar dacă este secundar (survine după o perioadă lungă de instalare a controlului sfincterian) și este și nocturn și diurn.

[***] Hematuria, macroscopică chiar, este frecvent întîlnită la debutul ITU la copil.

*Biologic*, se notează : hiperleucocitoză cu neutrofilie, creșterea VSH (neobligatorie), în 20% din cazuri azotemie, modificări funcționale tranzitorii : scăderea FGR, scăderea capacității de concentrare, scăderea capacității de acidifiere prin perturbarea funcției amoniogenetice la nivelul tubului contort distal (aceste cazuri sînt pielonefrite acute, vezi mai jos).

Examenul de urină prezintă albuminurie discretă sau moderată (pînă la 1 g‰), hematurie tranzitorie, prezența leucocitelor și a cilindrilor leucocitari.

Asocierea cu malformațiile urinare este variabilă, îndeosebi pentru sexul masculin (pînă la 40% după Barnett și Kunin) și de frecvență neglijabilă pentru fete.

Tendința la recidive este de asemenea variabilă, în general redusă ; o tendință crescută la recidive se manifestă doar la cazurile asociate cu malformații urinare și la sexul feminin independent de prezența acestora, fiind favorizată de igiena proastă a zonei anogenitale și caracteristicile particulare ale uretrei..

Prognosticul imediat este favorabil (vindecare a puseului în 1—2 săptămîni de la debut sub chimioterapie sau antibioterapie) ; prognosticul tardiv este dependent de asocierea uropatiilor malformative și de frecvența recidivelor.

### 1.11.6.4. ITU OBSTRUCTIVE (ÎN GENERAL ITU RECIDIVANTE ȘI CRONICE)

–Coli –

Ⓐ

În marea majoritate, ITU recidivante și cronice la copil sînt asociate cu malformații urinare (după cum s-a arătat anterior, la fetițe infecțiile urinare recidivante sau cronice pot fi neasociate cu malformații ale tractului urinar). Ⓑ

Etiologic, la primul puseu predomină *E. coli* ; pe măsura repetării puseelor devin predominanți germeni ca piocianicul, *Proteus*, *Klebsiella-Aerobacter*, stafilococul. Frecvent se întîlnesc infecții polimicrobiene. În cazurile cronice sau cu recidive frecvente, tratate repetat cu antibiotice, urocultura izolează tulpini rezistente la antibiotice.

Ⓐ Clinic, cazurile de ITU obstructive prezintă :

*a) simptomatologie urinară* (deseori pe primul plan) : disurie, polakiurie, urgență micțională, enurezis, dureri în flanc sau în lombe, dureri suprapubiene, dureri lombare la finele micțiunii (indicative pentru prezența refluxului vezicoureteral). Examenul clinic poate decela ca elemente importante pentru diagnostic : prezența unei vezici urinare palpabile la finele micțiunii (reziduu vezical) sau a unui rinichi mărit de volum (hidronefroză obstructivă) ;

*b) întîrzierea procesului de creștere* sub forma hipotrofiei staturoponderale, a „nanismului" renal ;

*c) fenomene digestive* (îndeosebi la sugar), inapetență, greață, vărsături, diaree eventual ;

*d) sindrom toxiinfecțios* : modificarea stării generale, paloare, cefalee intermitentă, febră neregulată și capricioasă sau stare subfebrilă neexplicată, astenie și adinamie cu reducerea randamentului școlar ;

*e) hipertensiune arterială.*

*Biologic sînt prezente :* semne de infecție (hiperleucocitoză cu neutrofilie, VSH crescut), azotemie, modificarea probelor funcționale renale[*] : filtrare glomerulară renală scăzută, modificarea capacității de concentrare (izo- sau hipostenurie persistentă), acidoză metabolică, tulburări electrolitice, anemie (vezi insuficiența renală cronică).

Examenul de urină este modificat, prezentînd albuminurie moderată, hematurie și leucociturie microscopică, prezența cilindrilor hialini.

*Evolutiv* se remarcă tendință crescută la recidive (la întreruperea terapiei antibiotice sau la distanță) sau evoluție cronică.

Prognosticul este în general rezervat.

În absența depistării precoce și a executării corecției urologice a malformațiilor, cazurile evoluează spre insuficiență renală cronică și exitus.

Prognosticul este în funcție de :

— tipul malformației (operabilă sau nu) ;

— durata de evoluție, stadiul în care s-a efectuat diagnosticul (în stadiul de pielonefrită cronică și insuficiență renală cronică, prognosticul este foarte rezervat).

B → În ceea ce privește ITU recidivante, neobstructive, studiile au arătat că sînt cel mai frecvent reinfecții produse pe cale ascendentă, cu germeni din tractul digestiv al bolnavilor.

Se întîlnesc aproape în exclusivitate la fetițe și cauza recidivelor frecvente nu este încă bine cunoscută.

Prognosticul este, în general, mai bun decît al ITU obstructive, deși un procentaj redus pot evolua către pielonefrită cronică și insuficiență renală cronică, în absența unui tratament adecvat al puseelor și a unei chimioprofilaxii prelungite.

### 1.11.6.5. ITU ASIMPTOMATICE („BACTERIURIILE ASIMPTOMATICE" KUNIN)

→B

Bacteriile asimptomatice pot fi întîlnite la orice vîrstă, dar se notează mai frecvent la fetițele de vîrstă școlară.

În general, nu au substrat malformativ.

Examenul de urină[**] — efectuat deseori întîmplător — poate decela albuminurie și leucociturie ; uroculturile demonstrează bacteriurie semnificativă.

Evolutiv se remarcă o tendință crescută la recidive.

Prognosticul ITU asimptomatice este bun la fetițele școlare (la care se produc pe fond nemalformativ și cu germeni sensibili la chimioterapicele uzuale) și este rezervat dacă au debutat la vîrstă mică, dacă au recidive frecvente sau dacă sînt produse de germeni rezistenți sau de asociații polimicrobiene.

Kunin insistă asupra practicării anuale a uroculturilor de *screening*, la fetițele de vîrstă școlară pentru depistarea și tratarea bacteriuriilor asimptomatice, în studii prospective dovedindu-se relația cu ITU la femei în perioada gravidității, nașterile premature și — posibil — cu pielonefritele cronice de la adulte.[*]

---

[*] ITU obstructive recidivante sau cronice afectează cel mai des parenchimul renal (sînt deci pielonefrite cronice).

[**] Nu rareori, în ITU asimptomatice, examenul de urină este normal, deși uroculturile sînt pozitive.

## 1.11.7. DIAGNOSTIC

### 1.11.7.1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe cele două criterii enunțate la definiția ITU : ① bacteriuria semnificativă și ② leucocituria semnificativă (piuria).

Subliniem că datele clinice pot, cel mult, ridica suspiciunea unei ITU, dar nu pot afirma diagnosticul.

Diagnosticul ITU trebuie să treacă prin următoarele etape :

*a)* Stabilirea diagnosticului de ITU, a etiologiei sale și a localizării ei (ITU joasă sau pielonefrită, vezi mai jos).

*b)* precizarea factorilor favorizanți generali (diabet zaharat, sindroame de imunodeficiență, malnutriție avansată la sugar) și a factorilor favorizanți locali (malformații de tract urinar, litiază urinară, în cazurile în care se impun practicîndu-se radiografia abdominală, urografia endovenoasă, cistografia micțională).

*c)* stabilirea cu precizie a răsunetului funcțional asupra rinichiului (practic se suprapune încercărilor de localizare a infecției).

*Mijloacele paraclinice* de care dispunem în diagnosticarea ITU sînt :

*a)* Teste de screening :

— frotiu din urina proaspătă, necentrifugată, colorat Gram sau albastru de metilen ;

— numărarea bacteriilor din urina proaspătă necentrifugată, în celula de numărat elemente figurate ;

— *sticks*-uri, utilizînd metode enzimatice.

Ele reușesc să întărească suspiciunea de infecție urinară, fiind utile în cazul *screening*-ului sau — pentru rapiditatea lor — în orientarea diagnosticului de urgență în stările infecțioase severe, de localizare și etiologie neprecizată la sugar și la copil.

*b) Teste de diagnostic :*

*Urocultura* constituie argumentul hotărîtor al diagnosticului. Singura metodă care are valoare în practică este *urocultura cantitativă*.

În legătură cu practicarea uroculturii sînt de făcut următoarele precizări :

- Există probleme deosebite de recoltare a urinii la nou-născut, sugar și copilul mic. La copilul mare se practică metoda recoltării „din mijlocul jetului“, cunoscută de la adulți.
- Este esențială o bună toaletă prealabilă[**] a regiunii genitale, cu ajutorul unei comprese sterile și cu apă și săpun. La băiat, toaleta se prac-

---

[*] Studii mai recente disociază în rîndul bacteriuriilor asimptomatice 3 categorii distincte din punct de vedere prognostic :

- după tratamentul unei ITU simptomatice (și considerate ca recidive) ;
- în cursul profilaxiei ITU recidivante cu doze mici de chimioterapice (și considerate de asemenea ca avînd semnificație patologică) ;
- bacteriuria asimptomatică „de screening“ (Kunin). Studiile prospective au arătat că bacteriuria „de screening“ nu influențează funcționalitatea sau creșterea renală dacă urografia este normală, recomandîndu-se în prezent abținere terapeutică în aceste cazuri.

[**] Toaleta este o parte obligatorie și a recoltării „în mijlocul jetului“.

tică după îndepărtarea prepuțului (dacă este posibil), insistîndu-se asupra zonei balanoprepuțiale ; la fetițe prin îndepărtarea labiilor mari și expunerea zonei genitale. După spălare, se toarnă o cantitate abundentă de ser fiziologic sau apă distilată, *sterile*, călduțe. Se usucă prin tamponare cu compresă de tifon sterilă.

- Plasarea unui dispozitiv de recoltare a urinii *steril*. Acesta poate fi improvizat (eprubetă la băieți, sticluță de penicilină la fetițe) sau special (pungă colectoare de masă plastică, sterilă, livrată de firme specializate).
- Copilul trebuie urmărit atent ; îndată ce urinează se îndepărtează colectorul, *fără a compromite sterilitatea*, urina se transvasează steril într-o eprubetă sterilă care se închide la flacără (sau eprubeta sterilă în care s-a recoltat urina, dacă este cazul). Se trimite de îndată la laborator.

În cazul că nu se obține rapid colectarea urinii, colectorul trebuie schimbat la fiecare 20—30 minute cu altul, după repetarea tuturor manevrelor de toaletă, pentru a nu compromite recoltarea corectă.

- Urina nu se păstrează decît 1—2 ore, la frigider la + 4°C ; ideală este însămînțarea imediată pe plăci Petri cu mediu de cultură și incubare la termostat la 37°C.

Citirea se face la 24 de ore ; rezultatele se exprimă în numărul de colonii pe mililitru de urină.

*Interpretarea finală a rezultatelor aparține clinicianului, care corelează datele cu simptomatologia clinică și cu informațiile furnizate de alte mijloace paraclinice.*

După Kass, criteriile de interpretare sînt :

$>$ 100 000 colonii/ml urină, urocultură pozitivă (infecție urinară sigură, urocultură semnificativă)*

$<$ 10 000 colonii/ml urină, urocultură negativă (absența infecției urinare).

Zona discutabilă se include între 10 000 și 100 000 colonii/ml urină.

Posibilitățile de interpretare sînt :

— în cazul unei uropatii obstructive cunoscute, a unei ITU recidivante, se poate socoti pozitivă ;

— dacă urocultura este recoltată în cursul tratamentului antimicrobian și pentru aprecierea eficacității acestuia, este de asemenea considerată pozitivă ;

— dacă la urocultura cu rezultate în această zonă întîlnim germeni ca : *Mimus*, paracoli, stafilococ alb, este mai probabil o suprainfecție și rezultatul poate fi interpretat ca negativ.

---

* Se consideră, mai recent, că o bacteriurie sub 100 000 colonii/ml poate avea semnificație patologică în următoarele condiții :

- ITU „decapitate“ (recoltarea urinii după inițierea antibio- sau chimioterapiei) ;
- prezența unor simptome clinice sugestive (febră, disurie, polakiurie, dureri lombare etc.) ;
- bacteriurie acută intermitentă ;
- prezența unui microorganism dificil de cultivat pe medii obișnuite ;
- posibilitatea inactivării bacteriene la recoltare (utilizarea soluțiilor antiseptice pentru toaleta locală înaintea uroculturii) ;
- urină diluată (diureză abundentă, flux rapid al urinii) ;
- izolarea — în cursul unei recidive a ITU — a unui agent microbian identic cu cel inițial (ex. : cu același serotip de antigen somatic „O“ în cazul unei ITU cu E coli).

*În toate situațiile de mai sus, este mai bine să repetăm urocultura, veghind asupra respectării cu strictețe a tehnicii.* De altfel, pozitivitatea a cel puțin una din trei uroculturi recoltate corect ridică gradul de sensibilitate a diagnosticului bacteriologic.

- Următoarea etapă constă în replicarea culturii pe medii selective pentru identificarea germenului.

În cazul unor altor germeni decît *E. coli* la primul puseu, în recăderile sau reinfecțiile cu orice tip de germen, inclusiv *E. coli,* în cazul uroculturii pozitive după 48 de ore de tratament, executarea antibiogramei este obligatorie.

*La nou-născut și fetițele între 0—3 ani, în condiții speciale (imposibilitatea recoltării corecte, necesitatea diagnosticului de urgență) sînt indicate metode deosebite de colectarea urinii pentru urocultură : puncția suprapubiană și — respectiv — cateterismul vezical cu sondă Nélaton sterilă.* Urina vezicală astfel recoltată fiind sterilă, orice creștere de germeni înseamnă de obicei infecție.

Metodele semicantitative standardizate (de tipul Uricult$^{R}$ se bazează pe livrarea unor seturi compuse din vasul de analiză și o baghetă de material plastic acoperită de un mediu de cultură special, ambele sterile. Din urina recoltată în vase curate, la patul bolnavului sau ambulatoriu, se transvazează o cantitate specificată în vasul de analiză, în care se introduce bagheta. Setul se incubează la termostat (minitermostat portabil) sau se ține chiar la temperatura camerei 24 de ore. După intensitatea creșterii microbiene se apreciază rezultatele ca pozitive sau negative. Este însă o metodă care, deși foarte ușor de executat și de aceea mai potrivită screeningului, nu are sensibilitatea diagnostică a uroculturii „clasice".

*Depistarea leucocituriei (piuriei) semnificative* constituie un alt criteriu diagnostic. Se realizează fie prin numărătoarea leucocitelor în urina proaspătă necentrifugată, examinată în celula Fuchs-Rosenthal sau între lamă și lamelă (rezultatele sînt prezentate la criteriile de diagnostic) sau folosind mai laborioasa probă Addis (valori patologice : eliminarea a peste 1 000 leucocite/minut) (vezi cap. 1.3.1.5. pct. d).

*Trebuie subliniat încă o dată însă că, pentru diagnosticul ITU, criteriul bacteriuriei semnificative primează asupra celui al piuriei, cu condiția ca recoltarea, transportul și examenul urinii să fi respectat normele impuse mai sus și să practicăm în cazurile dubioase mai multe uroculturi — în general trei — care să ne dea același rezultat bacteriologic*.*

---

* Studii mai recente definesc mai exact următoarele situații cu semnificație patologică deosebită :

A. *Piurie fără bacteriurie :*

- condiții de inhibare a creșterii germenilor patogeni (antibiotice și chimioterapice utilizate anterior, antiseptice la recoltare, germenii ce necesită condiții speciale de cultivare : H. influenzae, anaerobi) ;
- tuberculoza renală ;
- litiaza renală ;
- nefropatia de analgezice ;
- iritația chimică vezicală (în cursul tratamentului cu ciclofosfamidă) ;
- prezența de secreții vaginale ;
- orice boală renală cronică.

B. *Bacteriurie fără piurie :*

- ITU persistentă ;
- contaminare ;
- urină alcalină, foarte diluată, păstrată la temperatura camerei.

Am insistat mai mult asupra modalităților de diagnostic de laborator în ITU ale copilului, întrucît acesta constituie elementul esențial al diagnosticului pozitiv.

### 1.11.7.2. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Dintre problemele de diagnostic diferențial, înfățișăm pentru utilitatea lor practică doar pe cele legate de diagnosticul sediului infecției urinare, foarte importante pentru terapeutică și aprecierea prognosticului.

**Criterii de apreciere a sediului**

| *Criterii* / *Forma clinică* | *Uzu* | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Febra* | *VSH* | *TA* | *Cilindri leucocitari în urină* | *Capacitatea de concentrare a urinei* | *FGR* |
| ITU „joase" | Cel mai des afebrile<br>T° < 38,5°C | <25 mm/1 h | N | Nu | Păstrată<br>Du max. > 1025 | N |
| Pielonefrita acută**** | Cel mai des îmbolnăviri febrile<br>T° > 38,5°C | >25 mm/1 h | Poate fi ↑ | Da | Redusă temporar (4–6 săptămîni)<br>Du max. > 1020 | Temporar ↓ |
| Pielonefrita cronică | Fără valoare | În general crescută | În general ↑ | Da | Redusă permanent Hipo- sau izostenurie | În general ↓ permanent |
| Autorul care a expus întîia dată criteriul | Winberg, 1971 | Winberg, 1971 | | | Winberg, 1971 | Calcagno și colab., 1968 |

---

* Criteriul radiografic constă în :

— aprecierea creșterii de volum a rinichiului (redusă față de normal în PNC) ;

— mărimea redusă a umbrei renale cu contur extern neregulat (prin distrucția

— deformarea sistemului pielocaliceal, micșorarea distanței dintre conturul

** Constă în cateterizarea vezicii urinare, evacuarea urinii vezicale, spălarea larea din nou cu ser fiziologic steril și apoi recoltarea urinii. În caz că urina este vezical.

*** Deși la adult prezența în urină a bacteriilor acoperite cu anticorpi în de la copil, de pînă în prezent, sînt încă contradictorii.

**** În ultima vreme au fost propuse și alte criterii de localizare înaltă a ITU :

- proteina „C" reactivă pozitivă (test rapid, are valoare informativă dacă se
- testul cu NBT (nespecific, dificil de interpretat la unele categorii de vîrstă,
- demonstrarea prezenței unei proteinurii > 1 g/l, după sterilizarea urinii, cu
- prezența în urină a unor substanțe ca : $\beta_2$-microglobulina, neuraminidaza, (necesită însă confirmări pe loturi mai mari) ;
- prezența proteinei Tamm-Horsefall în serul bolnavului (necesită însă tehnici

Elementele de diagnostic diferenţial sînt prezentate în tabelul 1.65 şi fig. 1.86.

## 1.11.8. TRATAMENT

### 1.11.8.1. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT ANTIMICROBIAN

Tratamentul antiinfecţios constituie măsura principală de tratament etiologic al ITU.

*Tabelul 1.65*

**şi formei clinice de ITU la copil**

| *ale* | | | *Mai rar întrebuinţate* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Azotemie* | *Capacitate de acidifiere* | *Radiografie** | *Tehnica lavajului vezical*** | *Metode enzimatice* | *Titrul seric al AC faţă de AG „O" E. coli* | *Prezenţa de bacterii învelite în Ac în urină, imunofluorescenţă**** |
| N | N | N | Negativă | LDH şi β-glicuronidaza : N | N | Negativ |
| Tranzitoriu ↑ | Tranzitoriu ↓ | Modificări funcţionale tranzitorii | Pozitivă | LDH şi β-glicuronidaza : ↑ | ↑ | Pozitivă |
| În funcţie de stadiul I.R.cr. temporar sau permanent ↑ | ↓ permanent în stadiile avansate | Dg. de PNC este aproape exclusiv radiologic (fig. 1.86) | Pozitivă | Mai puţin valoroase | ↑ | Pozitivă |
| | | | | Reeves şi colab., 1968 | Winberg, 1971 | |

progresivă, asimetrică a parenchimului renal în PNC) ;
calicelor şi rinichi.
cu apă distilată sterilă pe cateter, instilarea *in situ* de soluţie de neomicină, spă-
infectată bacteriologic, este clar că urina infectată provine din segmentul supra-

imunofluorescenţă, se găseşte numai în infecţiile „înalte" ale tractului urinar, datele

practică metode cantitative de determinare, nespecific însă) ;
de exemplu la nou-născut) ;
traseu electroforetic de proteinurie de tip tubular ;
fracţiunile IV şi V ale lacticdehidrogenazei, acid lactic în cantitate crescută, PDF

mai laborioase de determinare).

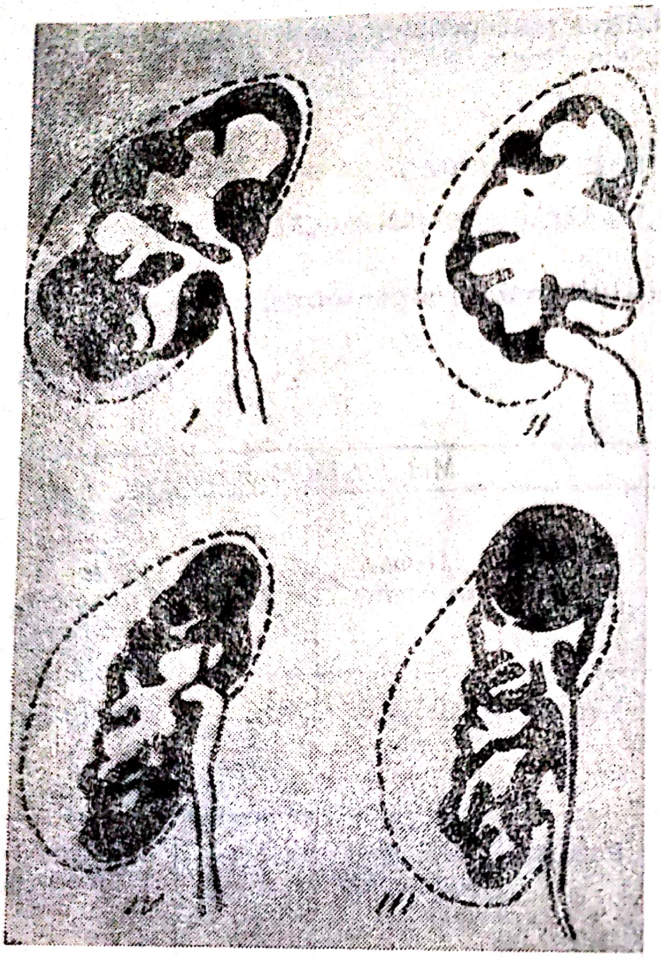


*Fig. 1.86.* Criteriile radiologice de diagnostic în pielonefrita cronică (schematic).
1 — Deformări caliceale şi bazinetale; 2 — Indice parenchimatos (Hodson) redus; 3, 4 — Nefroscleroză pielonefritică (după G. Füger şi G. Schwartz).

Principiile generale de tratament pot fi astfel sintetizate (după E. Cheli, 1974, modificat):

*a)* Principii fundamentale
— diagnosticarea corectă a ITU
— stabilirea localizării ITU
— identificarea agentului cauzal
— testarea sensibilităţii sale faţă de chimioterapice şi antibiotice (vezi la cap. „diagnosticul ITU").

*b)* Medicaţia antiinfecţioasă folosită în terapia ITU
— antibotice „generale", care realizează concentraţii crescute în sînge şi parenchimul renal şi, de asemenea, concentraţii urinare eficiente;
— chimioterapice urinare, care realizează concentraţii urinare eficiente.

c) *Alegerea medicaţiei se face în funcţie de:*
— germenul cauzal şi sensibilitatea sa teoretică la agenţii antiinfecţioşi;
— în cazuri deosebite (vezi la diagnosticul ITU), în funcţie de testarea sensibilităţii germenului;
— toxicitate;
— cost.

d) *Indicaţii generale în ceea ce priveşte alegerea medicaţiei antiinfecţioase:*
— antibiotice „generale" în ITU metastatice din infecţiile sistemice, pielonefrită acută, puseele de acutizare ale pielonefritei cronice;

— chimioterapice „urinare“ în formele ușoare, localizate sau pentru profilaxia recidivelor.

e) *Asocieri medicamentoase posibile :*

— antibiotic „general“ + chimioterapic urinar în terapia inițială („de atac“, ciclu de sterilizare) ;

— chimioterapic „urinar“ + eventual antibiotic în ciclu prelungit și în scheme prin rotație în profilaxia recăderilor („tratament de consolidare“).

f) *Durata tratamentului :*

— ciclul inițial, „de atac“ : 10—14 zile ;

— profilaxia recidivelor : 3—6 luni, în cazuri speciale (pielonefrită cronică, ITU obstructive cu malformații nerezolvabile chirurgical) timp îndelungat, vizînd normalizarea completă și persistentă a urinii.

g) *Posologia :*

— doze maxime în terapia inițială ;

— doze mici sau medii în tratamentul de întreținere (profilaxia recidivelor).

h) *Administrarea medicației antiinfecțioase :*

— fracționat în cursul zilei, cu doză maximă seara.

i) *Controale în cursul terapiei :*

— examen de urină și urocultură la 48—72 de ore de la inițierea terapiei și la finele terapiei în ciclu inițial ; la intervale de 15 zile — 1 lună în terapia de întreținere.

j) *Măsuri terapeutice secundare :*

— asigurarea unei diureze abundente, în special seara (hidratare abundentă, în special seara, ape oligominerale, ceaiuri de plante) ;

— acidifierea urinei în caz de pH alcalin (doze mari de vitamina C *per os*, 1—2 g/zi).

### 1.11.8.2. TRATAMENTUL DE ATAC (CICLU INIȚIAL, „DE STERILIZARE“)

Îndată ce s-a stabilit diagnosticul de ITU și etiologia acesteia, precum și după obținerea unui minimum de date privind localizarea infecției, se inițiază terapia de atac.

În special în formele grave se preferă asocierea de antibiotice „generale“ cu un chimioterapic urinar, în vederea obținerii de concentrații mari atît în sînge și parenchimul renal, cît și în căile urinare.

Pentru alegerea terapiei inițiale ne folosim de datele farmacokinetice și de datele de sensibilitate teoretică a germenilor față de agenții antimicrobieni (tabelele 1.66 și 1.67).*

Terapia de atac se practică cu dozele fracționate pe parcursul a 24 de ore, priza de seară fiind cantitativ cea mai importantă.

Durează în general, între 10—14 zile în cazul primului puseu de ITU sau în recăderile cu răspuns favorabil. În PNC, în ITU obstructive cronice,

---

* Vizînd o utilizare mai rațională a antibioticelor și chimioterapicelor în ITU, pentru tratamentul primului puseu Girardet propune următoarea împărțire a acestora :

I. Agenți antibacterieni de elecție : trimetoprim + sulfamidă (Biseptol), Nitrofurantoină.

II. Agenți antibacterieni de opțiune specială (în funcție de vîrstă și formă clinică) : Neoxazol, Ampicilină, Colistin.

III. Agenți antibacterieni de rezervă : acid nalidixic, cefalosporine.

**Antibiotice şi chimioterapice**
(modificat după

| *Substanţa antimicrobiană* | *Indicaţie de elecţie* | *Concentraţie* | | *Germenii pe care este activă* | | *pH la care acţionează* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Rinichi Sînge* | *Urină* | *gram pozitiv* | *gram negativ* | |
| *Betalactamine*<br>Ampicilina (bactericid) | | ++ | +++ | ++ | ++ | >7 |
| Cefalotina<br>Cefaloglicina (bactericide) | | ++<br>± | +++<br>+++ | +++<br>+++ | +++<br>+++ | >7<br>>7 |
| *Aminoglicozide*<br>Kanamicina (bactericid) | | ++ | + | + | +++ | >7 |
| Gentamicina (bactericid) | b. piocianic | ++ | + | ++ | +++ (piocianic) | >7 |
| *Polimixine*<br>Colimicina (bactericid) | b. piocianic | ++ | + | 0 | +++ (piocianic) | ? |
| *Macrolide*<br>Eritromicina (bacteriostatic) | | + | ± | ++ | ± | <7 |
| Rifampicina (bactericid) | | + | + | ++ | ++ | ? |
| *Sulfamide* cu eliminare renală (bacteriostatice) | | + | + | ++ | ++ | Variabil |
| Nitrofurantoin (bacteriostatic) | | ± | +++ | 0 | ++ | Indiferent |
| Acid nalidixic (bacteriostatic)<br>(Negram) tb 500mg | | ± | +++ | 0 | ++ | ? |

*Tabelul 1.66*

**folosite în ITU la copil**
Mathieu, 1975)

| *Dozaj pe 24 de ore* | *Efecte secundare* | *Observații. Contraindicații* |
|---|---|---|
| 50–100 mg/kg, în 4 prize | Alergie | Se reduce doza în insuficiența renală |
| 50–100 mg/kg, în 2–4 prize<br>Idem, în 4 prize | Alergie<br>Alergie | Idem<br>Idem |
| 10–20 mg/kg, în 2 prize | Toxic renal<br>Surditate | Se diminuează mult doza în insuficiența renală |
| 3–5 mg/kg, în 2–3 prize | Idem | Idem |
| 50 000 u.i./kg, în 2–3 prize | Toxic renal<br>Toxic al SNC | Idem |
| 50 mg/kg, în 4 prize | 0 | Nu se modifică doza în insuficiența renală |
| 10–20 mg/kg, în 4 prize | Citoliză hepatică | Idem |
| 100–150 mg/kg, în 4–6 prize | Hematurie<br>Anurie | Se scade doza în insuficiența renală cronică |
| 5 mg/kg, în 4–6 prize în tratamentul de atac;<br>1,5–2,5 mg/kg într-o singură priză, în profilaxie | Diaree<br>Polinevrită | Se scade doza mult în insuficiența renală cronică |
| 60 mg/kg, în 4–6 prize | Acidoză, leucopenie, anemie hemolitică, HIC | Idem |

Tabelul 1.67

**Agenții antimicrobieni de elecție, în funcție de sensibilitatea teoretică a germenului cauzal în ITU la copil**

| | | |
|---|---|---|
| I. *E. coli* | 1. Ampicilina | (activă pentru cele mai multe tulpini, deși se pot selecționa tulpini rezistente în cursul tratamentului. Indicat în terapia de atac, în formele severe și medii) |
| | 2. Sulfamide + trimetoprim Septrin $^R$) | (preparatul obișnuit pentru tratamentul de atac în formele medii și ușoare) |
| | 3. Colimicină<br>4. Kanamicină inj. | antibiotice de asociere la Ampicilină în formele severe, în tratamentul de atac |
| | 5. Nitrofurantoin | (concentrație urinară bună; nu produce obișnuit rezistență; nu acționează pe flora intestinală. Rezervat îndeosebi pentru terapia de întreținere). |
| II. *Klebsiella-Aerobacter* | 1. Colimicină inj.<br>2. Gentamicină | pentru terapia de atac |
| | 3. Sulfamide + trimetoprim | |
| | 4. Nitrofurantoin<br>5. Acid nalidixic | pentru profilaxia recăderilor |
| III. *Proteus* | 1. Gentamicină<br>2. Sulfamide + trimetoprim | pentru terapia de atac |
| | 3. Acid nalidixic<br>4. Nitrofurantoin | pentru profilaxia recăderilor |
| IV. *Piocianic* | Carbenicilină i.v. + gentamicină i.m., în terapia de atac | |
| V. *Stafilococ patogen* | 1. Oxacilină sau meticilină, eventual în asociere cu gentamicina<br>2. Cefalosporine (Cefalotin) | pentru terapia de atac |
| | 3. Cefaloglicină | pentru profilaxia recăderilor, *per os* |
| VI. *Enterococ* | 1. Gentamicină<br>2. Cefalosporine | pentru terapia de atac |
| | 3. Eritromicină | (acționează la pH alcalin; mai indicată în profilaxia recăderilor) |

se administrează antibioticul (sau asocierea) de elecție, după datele testării sensibilității germenului timp îndelungat, pînă la sterilizarea urinei sau — cînd aceasta nu se poate obține — pentru a obține rezultatul uroculturii cît mai favorabil.

Evoluția sub tratament se controlează prin practicarea uroculturii la 48—72 de ore de la inițierea terapiei de atac, cînd urina este deja sterilă în caz de răspuns favorabil (leucocituria dispare după 5—6 zile de la începerea tratamentului).

La finele tratamentului, controlăm rezultatul obținut prin trei uroculturi, practicate la intervale zilnice; în caz de răspuns favorabil (vindecare a puseului de ITU) uroculturile rămîn sterile.

### 1.11.8.3. TRATAMENTUL DE „CONSOLIDARE" (DE INTREȚINERE, PROFILAXIA RECIDIVELOR)

Așa cum arată cercetările școlii suedeze, majoritatea recăderilor ITU la copil sînt de fapt reinfecții, pe cale ascendentă, cu germeni din tubul digestiv al bolnavului, tulpini sau serotipuri noi față de cele care au produs infecția urinară inițială.

De aceea, tratamentul de întreținere constituie mai degrabă o chimioprofilaxie a recidivelor.

Indicațiile chimioprofilaxiei recidivelor, după H. Olbing, sînt :

*a)* Reinfecții urinare frecvente (peste 2—3 pusee într-un an), în special dacă apar în primele 3 săptămîni după întreruperea tratamentului efectuat pentru un puseu anterior de ITU.

*b)* Prezența refluxului vezicoureteral (cu sau fără indicație operatorie) ; ITU survenite pe uropatii malformative cu obstrucție, stază, reflux, pînă la efectuarea intervenției chirurgicale.

*c)* Distrucții parenchimatoase progresive sau avansate (pielonefrită cronică).*

*d)* Examinări urologice la bolnavii cu ITU recidivante sau cronice.

Profilaxia recidivelor se face cu chimioterapie care modifică cît mai puțin flora intestinală și la care rezistența germenilor se instalează greu ; aceste calități le întrunește, în special, nitrofurantoinul și combinația sulfamidă + trimetoprim. Preparatul ales trebuie să asigure de asemenea, concentrații urinare importante, scopul fiind profilaxia reinfectării urinei.

(Biseptol!)

În general se practică sub forma monoterapiei ; uneori se poate folosi o terapie combinată, cu mai multe preparate chimioterapice care se folosesc cîte 10 zile prin rotație (cîte unul singur).

Se administrează continuu, într-o singură doză, seara, înainte de culcare, reprezentînd 1/2—1/4 din doza obișnuită necesară tratamentului unei ITU acute (este valabil în special pentru nitrofurantoin ; Septrinul se administrează, în general, în 2 prize zilnice, cu doza cea mai mare seara).

Durata chimioprofilaxiei este variabilă ; în ITU recidivante, neobstructive, după un puseu de pielonefrită acută, durata este, în medie, de 3—6 luni.

În cazurile de ITU obstructive, se tinde obținerea sterilizării urinare timp de cel puțin 6—12 luni, sau pînă în momentul rezolvării chirurgicale.

În pielonefrita cronică, ITU obstructive recidivante sau cronice, în prezența unor malformații neoperabile, chimioprofilaxia se practică pe toată durata vieții bolnavului.

Controlul chimioprofilaxiei se face prin, practicarea sumarului de urină și a uroculturii, inițial lunar, apoi trimestrial (multe din infecțiile recidivante sînt asimptomatice. În cazul unei recidive apărute sub chimioprofilaxie, primul gest al practicianului trebuie să fie controlul dacă bolnavul primește medicamentul corect.

### 1.11.8.4. DISPENSARIZAREA

Avînd în vedere posibilitatea frecventă a recidivelor ITU (în condițiile tratării corecte a primului puseu) este indicată dispensarizarea fiecărui copil cu ITU. Acest aspect este cu atît mai important în cazul ITU recidivante și/sau cronice, în care terapia de lungă durată și necesitățile controlului terapiei și a depistării răsunetului funcțional asupra rinichiului sînt deosebite.

---

* Date mai recente sugerează că profilaxia cicatricelor renale pilonefritice trebuie făcută precoce : majoritatea cicatricelor ca și anomaliile de creștere („rinichiul mic pielonefritic") se instalează pînă la vîrsta de 4 ani (Smellie și colab.).

Scintigrafie

**Strategia terapeutică în tratamentul**
**[modificat după**

| *Situația clinică* | *Tratament de atac* | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *Indicație* | *Preparatul* | *Doza* | *Durata* | *Control* |
| 1. ITU neobstructive, prim puseu | Da | Antibiotice cu concentrație sanguină parenchimatoasă și urinară crescută | Obișnuite | 10—14 zile | Urocultură la 48—72 de ore de la inițierea terapiei.<br>Urocultură la finele tratamentului, timp de 3 zile, apoi săptămînal pînă la 1 lună, lunar, pînă la 6 luni și trimestrial pînă la 2 ani |
| 2. ITU recidivante, neobstructive | Da | Ca la pct. 1 | Ca la pct. 1 | Ca la pct. 1 | Urocultură la 48—72 de ore de la inițierea terapiei.<br>Urocultură la finele tratamentului de atac |
| 3. Pielonefrita acută | Da | Antibiotice ± chimioterapice (concentrații sanguine în parenchim și urinare mari) | Obișnuite | 10—14 zile | Ca la pct. 2 |
| 4. ITU obstructive, recidivante | Da | Ca la pct. 3 | Ca la pct. 3 | Ca la pct. 3 | Ca la pct. 3.<br>De remarcat: uneori greu de obținut sterilizarea urinei, ceea ce necesită terapie de atac „prelungită“ |
| 5. Pielonefrită cronică | Da (puseu acut) | Antibiotice (sau asociere de antibiotice) realizînd concentrații sanguine parenchimatoase și urinare înalte.<br>*Alegerea antibiogramei. Adaptare la gradul insuficienței renale* | Obișnuite | 14—21 zile | Urocultură la 48—72 de ore de la inițierea terapiei<br>Urocultură la finele terapiei de atac (de remarcat: uneori sterilizarea urinei se obține greu) |
| 6. Manevre instrumentale urologice la bolnavii expuși riscului de ITU recidivante sau cronice | Nu | — | — | — | — |

Tabelul 1.68

**antimicrobian al ITU la copil**
H. Olbing (18, şi 19)]

| *Profilaxia infecţiilor* | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Indicaţie* | *Preparatul* | *Doze* | *Durată* | *Control* |
| Nu este necesară | — | — | — | — |
| Da, în caz de reinfecţii frecvente (peste 2—3/an) şi în special dacă survin în primele 2—3 săptămîni de la întreruperea tratamentului efectuat pentru un puseu anterior | Chimioterapic urinar în scheme folosind preparat unic, sau mai multe preparate, prin rotaţie la 10 zile | În general 1/2 din dozele de atac | 3—6 luni | Urocultură bisăptămînal.<br>Urocultură la finele trimestrului şi în continuare ca în controlul de la finele terapiei de atac (vezi pct. 1) |
| Da | Ca la pct. 2 | Ca la pct. 2 | Ca la pct. 2 | Ca la pct. 2 |
| Da | Chimioterapice urinare, în schemă folosind un preparat unic sau mai multe preparate prin rotaţie la 10 zile | 1/2 din dozele de atac | Tratament prelungit pînă la sterilizarea îndelungată (6—12 luni) a urinei sau pînă la rezolvarea chirurgicală | Urocultură bisăptămînal.<br>Urocultură la finele tratamentului de atac (3 consecutiv), apoi lunar timp îndelungat sau pînă la rezolvarea chirurgicală |
| Da | Chimioterapice urinare, în schemă folosind preparate prin rotaţie | 1/2 din dozele de atac<br>*Adaptare la gradul insuficienţei renale* | Tratament prelungit toată viaţa<br>Obiective:<br>— menţinerea prelungită a sterilităţii urinei<br>— profilaxia recăderilor<br>— împiedicarea procesului distructiv nefronic | Control bacteriologic permanent al urinei, la intervale variabile (săptămînal, bisăptămînal, lunar) |
| Da (administrare profilactică) | Chimioterapice urinare (concentraţii bacteriostatice urinare) | Obişnuite | 1 săptămînă înainte, în timpul şi 2—3 săptămîni după manevra instrumentală | Control al uroculturii înainte, 3 zile după intervenţie, apoi la finele profilaxiei |

Durata dispensarizării este variabilă, în funcție de forma clinică (tabelul 1.68).

Modalitățile de dispensarizare sînt schematizate în același tabel.

#### 1.11.8.5. STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Un principiu deosebit de important al terapiei ITU la copil îl constituie adaptarea schemei de tratament fiecărei forme clinice. Aceasta se referă la alegerea medicației în terapia de atac, la necesitatea, modalitatea și durata profilaxiei recidivelor, periodicitatea urmăririi bolnavului etc.

Tabelul 1.68 sintetizează principalele situații întîlnite în practica clinică a ITU la copil și strategia terapeutică.

### 1.11.9. EVOLUȚIE

Evoluția ITU nu poate fi prezentată sintetic, fiecărei forme clinice a ITU la copil corespunzîndu-i o modalitate evolutivă particulară. De altfel, particularitățile evolutive au fost prezentate la descrierea formelor clinice.

### 1.11.10. PROGNOSTIC

Firește că prognosticul ITU la copil este diferit în fiecare formă clinică și elementele de prognostic au fost anticipate la descrierea clinică.

O serie de elemente ale prognosticului pe termen lung încep abia în prezent să fie elucidate prin studii prospective.

Pentru aprecierea, în general, a importanței pe care o joacă în evoluția ulterioară a copilului cu ITU la această perioadă de vîrstă, sînt de făcut 2 considerații importante :

*a*) este remarcabilă frecvența crescută a infecțiilor urinare la copil, ele ocupînd locul al treilea în patologia infecțioasă, după infecțiile respiratorii și cele digestive ;

*b*) La adult, pielonefrita cronică este responsabilă de 36% din cazurile de insuficiență renală cronică și constituie o cauză de deces apreciată variat în diverse serii de observații, cuprinsă între 6,2% și 33% (Fabre și Birchall). Există părerea că majoritatea cazurilor de insuficiență renală cronică determinate de pielonefrita cronică de la adult sînt consecința infecțiilor urinare cu debut deja în copilărie (Longcope și Wirkenwerder).

Față de această considerabilă responsabilitate, medicul pediatru trebuie să urmărească combaterea unei evoluții posibil grave în viitor a ITU în fiecare caz în parte.

Acest obiectiv poate fi îndeplinit prin realizarea următoarelor deziderate :

— diagnostic prompt și tratament corespunzător al ITU ;

— stabilirea cauzelor favorizante (uropatii malformative în special) și rezolvarea lor corectă ;

— depistarea formelor asimptomatice ;
— profilaxia adecvată a recidivelor în cazurile cu indicații ;
— stabilirea răsunetului asupra funcționalității renale ;
— supravegherea permanentă a evoluției bolii.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. BENSMANN A., DESNOTTES J. F., QUINION F., BEGNE P. — „La localisation des infections urinaires chez l'enfant", *Arch. franç. Pediat.*, 1978, 35, 242.
2. BERGSTRÖM TORE — "Infection of the urinary tract", disertație, Göteborg, 1972.
3. BERGSTRÖM TORE — "Sex difference in childhood urinary tract infection" *Arch. Dis. Childh.*, 1972, 47, 227.
4. BETTEX M., KRAFFER F., SCHÄRLI A. — „Précis de chirurgie infantile“, Hans Huber Co., Berna—Stuttgart—Viena, 1977, p. 211—217.
5. BIASINI C. G. — „Il laboratorio nella diagnosi delle uropatie infantili". *Minerva pediat.*, 1974, 26, 1 402—1 410.
6. CĂRUNTU FL., CĂRUNTU VERONICA — „Vademecum de boli infecțioase“ Ed. medicală, București, 1979, p. 251—268.
7. CĂRUNTU FL. — „Terapia actuală a infecțiilor urinare“. *Procese farmaceutice*, 1980, 6—16.
8. CHELI E. — „Sensibilisazzione del pediatra ai problema della urologia infantile". *Minerva pediat.*, 1974, 26, 1 365—1 401.
9. DENIS R., DE MEUTER F. — „Infection urinaire chez l'enfant". *Arch. franç. Pediat.*, 1978, 35, 726.
10. DRUMMOND K. N. — "Infection of the urinary tract". În : "Nelson Textbook of Pediatrics", ed. a 11-a (sub red. V. C. Vaughan, R. J. McKay, R. E. Behrman), Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1979, p. 1 543—1 548.
11. FANUCCI A. — „Il radiologo di fronte ai problemi dell'urologia infantile. Il reflusso vesico-ureterale". *Minerva pediat.*, 1974, 26, 1 411—1 426.
12. FORBES P. A., DRUMMOND K. N. — "Initial urinary tract infections". *J. Pediat.*, 1969, 75, 187.
13. JAMES J. A. — "Renal disease in childhood", ed. a 2-a, Ed. C. V. Mosby Co., Saint-Louis, 1972, p. 129—162.
14. KUNIN C. M. — "Detection, prevention and management of urinary tract infection". Lea & Fiebiger, Philadelphia, 1972.
15. LAURELL G. B. — "Determination and interpretation of plasme protéins". În : Australian Family Phisician, Special Issue, vol. 5, p. 36—41, 1976.
16. MATHIEU H. — „Infection urinaire“. În : "Néphrologie pediatrique", sub red. Royer P., Habib R., Mathieu H., Broyer M., ed. a II-a, Ed. Flammarion Méd. Sci., Paris, 1975, p. 107—119.
17. MORARU I., NICOLESCU P. G., NICOLESCU ȘT., PAMBUCCIAN GR., MAREȘ V. — „Anatomie patologică“, Ed. medicală, București, 1980, p. 475—480.
18. OLBING H. — „Epidemiologie und Prognose der Pyelonephritis". *Msch. Khk.*, 1974, 122, 69.
19. OLBING H. — „Medikamentöse Therapie und Prophylaxie von Hernweginfektionen". *Msch. Khk.*, 1975, 123, 518.
20. POPESCU V., ARION C. — „Tratamentul infecției urinare la copil“. *Pediatria (Buc.)*, 1978, 27, 1, 83—95.
21. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D., GEORGESCU MARIA, VLĂSCEANU ȘTEFANIA, POPESCU A., SPĂTARU LAURA, TRUȘCĂ GABRIELA, VASILESCU IOANA MIHAELA, VIȘINESCU MIOARA GABRIELA — „Aspecte epidemiologice, etiologice și terapeutice în infecțiile tractului urinar la copil. Studii privind 137 de cazuri“. *Pediatria (Buc.)*, 1982, 31, 2, 163—182.
22. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Curs de pediatrie. Nefrologie pediatrică“. Litografia I.M.F. — București, 1981, p. 173—195.

23. PRYLES C. V. — "The diagnosis of urinary tract infection". *Pediatrics*, 1960, 26, 441.
24. ROBERT J. A., ROPELLE A. K. — "Vesicoureteral reflux imprimatte. II. Maturation of the ureterovesical junction". *Pediatrics*, 1977, 59, 566.
25. SMELLIE J. M., KATZ G., GRÜNBERG R. N. — "Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary tract infection". *Lancet*, 1978, 2, 175.
26. SMITH P. R., ROBBINS J. B. — "General physiologic response to infection to injury. The acute phase phenomen". În : "The biologic basis of pediatric practice" (sub red. R. E. Cooke, S. Levin), vol. I, cap. 40, McGraw Hill Book Co., Philadelphia—Londra—Toronto, 1968, p. 502—507.
27. STAMEY T. A., GOWAN D. E., PALMER J. M. — "The localization and treatment of urinary tract infection", *Medicine*, 1965, 44, 1.
28. ȚURCANU L., SABĂU I. — „Nefrologie pediatrică", Ed. medicală, București, 1977, 193—201.
29. VASILIU G., GEORMĂNEANU M., POPESCU V. — „Medicamente în terapeutica pediatrică", Ed. medicală, București, 1979, p. 220—227.
30. VARNA AL., CHIȘU V., OȚOIU N. — „Urologie infantilă", Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976, p. 56—90.
31. VOICULESCU M. — „Bolile infecțioase", ed. a III-a, Ed. medicală, București, 1981, p. 388—397.
32. WIENTZEN R. L. și colab. — "Localization and therapy of urinary tract infections in childhood", *Pediatrics*, 1979, 63, 467.
33. WINBERG J., ANDERSEN H. J., BERGSTRÖM T. și colab. — "Epidemiology of symptomatic urinary tract infections in childhood", *Acta Pediat. scand.*, 1974, 252, suppl., p. 3—20.
34. WINBERG J. — "Urinary tract infection in infants and children". În : „Textbook of Pediatrics", sub red. John O. Livingstone, Forfar și Gavin C. Arneil, ed. Churchill Edinbourgh—London, 1973, p. 983—1 000.
35. ZOSIN C. — „Nefrologie clinică", Ed. medicală, București, 1979, p. 337—374.

## 1.12. ALTE INFECȚII ALE APARATULUI RENO-URINAR*

### 1.12.1. ABCESUL CORTICAL RENAL

Este rar ; constituie un focar inflamator, cu evoluție abcedantă, localizat în corticala rinichiului.

*Etiologic*, în marea majoritate a cazurilor, este incriminat stafilococul patogen, iar calea de realizare este hematogenă (denumirea veche era de „furuncul" renal) ; rar sînt implicați și germeni Gram-negativi (E. coli, Proteus).

*Clinic*, datele definitorii sînt : a) existența în anamneză a unei infecții stafilococice recurente (cutanate, scheletice) ; b) febra de tip septic, alterarea stării generale (stare „toxică" la sugar și copilul mic) ; c) dureri lomboabdominale, neînsoțite de tulburări de tranzit sau semne de iritație peritoneală ; d) durere la palparea unei loji renale, dar fără senzație de împăstare a lojii.

*Paraclinic* sînt utile pentru diagnostic : VSH crescută ; leucocitoza cu polinucleoză ; radiografie renală fără substanță de contrast : scolioză lombară cu concavitatea de partea dureroasă (antalgică), marginea externă a psoasului este bine vizibilă ; urografia endovenoasă prezintă semnele unui „sindrom tumoral intrarenal" : anomalii ale cavităților excretorii ale rinichiului de partea afectată (dezorientare, îndepărtare) și existența unei boseluri a conturului renal opus leziunilor caliceale. Cavitățile excretorii și ureterul sînt normale; ecotomografia, care evidențiază prezența unei colecții intrarenale.

---

* Vezi : Pediatrie vol. 4, cap. 12.3.12 (Tuberculoza tractului urinar, p. 782—783).

În contrast, examenul sumar de urină este — în general — normal (rareori, cînd abcesul se deschide în căile excretorii, există piurie și la urocultură se izolează stafilococul patogen).

*Diagnosticul diferențial* se face cu: apendicita retrocecală; tumorile renale primitive.

*Tratamentul* este medical și constă în antibioterapie masivă, administrată parenteral în doze bactericide și vizînd acoperirea spectrului etiologic: Oxacilină 100 mg/kg/zi în 4 prize și Gentamicină 5—8 mg/kg/zi în 2—3 prize zilnice sau Keflin 80—120 mg/kg/zi în 4 prize zilnice și gentamicină, în dozele de mai sus. Durata totală a tratamentului antibiotic trebuie să fie de minimum 14 zile. În caz de evoluție favorabilă semnele clinice dispar în aproximativ 3—5 zile, iar urografia se normalizează în a 15-a zi de la debutul terapiei.

*Evoluția* sub tratament este, în general, favorabilă. În caz de tratament insuficient se poate totuși produce deschiderea abcesului și realizarea flegmonului perinefretic.

### 1.12.2. FLEGMONUL PERINEFRETIC

Termenul definește infecția unei loji renale consecutive rupturii unui abces cortical de etiologie stafilococică.

*Clinic,* tabloul este constituit din: prezența în antecedentele apropiate a unei infecții stafilococice cutanate sau scheletice (osteomielită); febră septică; modificarea stării generale (stare „toxică"); durere localizată în loja lombară (evidențiată la sugar numai la palpare). De notat că localizarea durerii este — deseori — prost precizată de copil, existînd forme pseudocoxalgice, pseudopottice sau pseudopleuretice.

*Examenul local* evidențiază durere, apărare și împăstarea unei loji lombare. Uneori se palpează o tumoră dureroasă, prost delimitată, cu contact lombar. Semnele inflamatorii locale (roșeața, căldura locală, accentuarea desenului venos) sînt tardive. Importante sînt și depistarea unei scolioze antalgice cu convexitatea de partea opusă durerii lombare și — uneori — a atitudinii de „psoită" (semiflexie a coapsei pe bazin și ușoară rotație internă).

*Biologic,* date utile pentru diagnosticul pozitiv furnizează: leucograma (polinucleoză importantă cu neutrofilie); VSH mult crescută; radiografia renală simplă (atitudine scoliotică antalgică lombară sau dorsolombară, ștergerea conturului marginii externe a mușchiului psoas); urografia endovenoasă (întîrziere unilaterală a secreției substanței de contrast, semne indirecte ce traduc prezența abcesului cortical*, fixitatea anormală a rinichiului în raport cu timpii respiratori).

Examenul de urină este în general nemodificat iar ecotomografia dă indicații doar în stadiul tardiv, de constituire a unei colecții supurative perirenale (indicația acestei metode o constituie în special formele „tumorale“ ale flegmonului perinefretic).

---

* Sindromul „tumoral" intrarenal.

*Diagnosticul diferențial* este dificil și se face, în principal cu : a) abcesul apendicular retrocecal (fosa lombară e în general liberă, împăstarea este supra- și retroiliacă și merge anterior spre fosa iliacă dreaptă) ; b) abcesul apendicular retrocolic (diferențierea e posibilă numai cu ajutorul urografiei !) ; c) tumorile primitive renale.

*Tratamentul* constă în antibioterapie activă (ca în abcesul cortical renal), care duce frecvent la retrocedarea simptomelor și vindecare. Dacă nu se obține ameliorarea clinică (generală și locală) în 4—5 zile de tratament antibiotic, este indicată explorarea chirurgicală a lojii lombare afectate și instituirea drenajului. Vindecarea se obține în cca 10—15 zile, fără sechele.

*Evoluția*, în absența tratamentului adecvat, este spre fistulizare la piele (regiunea lombară) în cavitatea toracică sau în micul bazin.

### 1.12.3. PERINEFRITA SECUNDARĂ

Inflamația difuză a lojii lombare se realizează secundar, cel mai des ca urmare a pionefrozei sau hematomului suprarenal infectat la nou-născut. Semnele clinice și biologice sînt acelea ale flegmonului perinefretic. Diagnosticul se pune pe urografie, care poate evidenția :

— aspectul de rinichi hidropionefrotic ;

— coborîrea cavităților excretorii renale printr-o tumoră localizată la polul superior al rinichiului și prezentînd calcificări fine (hematomul suprarenal suprainfectat).

*Măsuri terapeutice :* antibioterapie masivă (ca la abcesul cortical renal) ; nefrectomie în caz de pionefroză.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BETTEX M., KUFFER F., SCHÄRLI A. — „Précis de chirurgie infantile", Hans Huber, Berne, Stuttgart, Vienne, 1977.
2. NEAGU V. — „Infecțiile netuberculoase ale aparatului urinar“. În : Neagu V. : „Urologie“, ed. a III-a, p. 80—93, Ed. didactică și pedagogică, București, 1981.
3. RUSESCU A., POPESCU V. — „Flegmonul perinefretic“, În : Rusescu A., Popescu V. : „Urgențele în pediatrie“, partea I, p. 471—475, Ed. medicală, București, 1957.
4. VEREANU I., SOCOLESCU M., COBAN N., PESAMOSCA AL., ZAMFIR T., PUIU ȘT. — „Curs de chirurgie pediatrică“, I.M.F. București, 1980.

## 1.13. NEFROPATII EREDITARE

Primele descrieri ale unor boli renale ereditare datează de peste un secol. Lista acestor afecțiuni este în continuă creștere, ele numărînd în prezent peste o sută de entități. Importanța lor reală derivă din cifrele de frecvență, care — după unele anchete — ating 13,8% din nefropa-

Tabelul 1.69

## Clasificarea bolilor ereditare renale după modul de transmitere
(după Wladimir Wertlecki, Medical University of South Carolina)

a

| *Modalitate mendeliană* | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Autosomal* | | | | *X – linkat* | | |
| *Dominant* | *Posibil dominant* | *Recesiv* | *Posibil recesiv* | *Dominant* | *Recesiv* | *Posibil recesiv* |
| Acidoza tubulară distală<br>Hiperuricemia<br>Amiloidoză renală, urticarie eredofamilială, surditate, polineuropatie<br>Onico-osteodistrofia<br>Ehlers-Danlos<br>Hiperprolinemia<br>Rinichiul polichistic (tip adult)<br>Cistinuria | Diabet insipid nefrogen<br>Pseudohiperaldosteronism<br>Alport<br>Fanconi<br>Agenezie renală familială | Tirozinoză.<br>Glicogenoză<br>Oxaloză (hiperoxalurie)<br>Siklemie<br>Galactozemie, boala Wilson, febra mediteraneană cu amiloidoză renală<br>Intoleranța ereditară la fructoză<br>Sindrom nefrotic congenital<br>Rinichi polichistic (tip infantil)<br>Boala polichistică hepatorenală<br>Laurence-Moon-Biedl<br>Sindromul cerebro-hepatorenal<br>Cistinuria, boala Hartnup, displazia retinorenală<br>Glicozuria renală | Sindrom Bartter<br>Sindrom Fanconi<br>Agenezia renală<br>Duplicația renală cu hidronefroză<br>Hiperprolinemia cu afectare renală | Diabet insipid nefrogen<br>Pseudohipoparatiroidism<br>Rahitism vitamino-rezistent hipofosfatemic | Sindrom Lowe<br>Hiperuricemia<br>Boala Fabry | Hidronefroză unilaterală |

*Tabelul 1.69* (continuare)

b.

| *Multifactorial* | *Cromozomial* | *X-linkaj parțial posibil sau segregare preferențială* | *Nedeterminat* |
|---|---|---|---|
| Agenezia renală familială<br>Duplicația renală cu hidronefroză | Trisomia 13<br>Trisomia 18<br>Trisomia 21<br>Deleție parțială de cromozom 13, 18 etc.<br>Sindrom Turner | Boala Alport<br>Boala renală chistică medulară | Pseudohipoaldosteronism<br>Alcaloza renală tubulară<br>Nefronoftizia familială juvenilă |

tiile copilului, dependent desigur și de modul de selectare a cazurilor, frecvența fiind încă și mai mare în cadrul nefropatiilor infantile care evoluează la insuficiență renală și fac necesară hemodializa cronică sau transplantul renal (peste 25% din cazuri). Nefropatiile ereditare constituie un grup de afecțiuni remarcabil sub aspectul omogenității manifestărilor clinice și evoluției pentru fiecare dintre entități luată în parte (tabelul 1.69). Acest fapt ușurează considerabil condițiile diagnosticului și permite cu ușurință predicția prognosticului personal ca și a diferitelor cazuri în cadrul aceleiași familii, precum și formularea unui sfat genetic adecvat.

Prin mijloace ecografice, amniocenteză (cu examen citologic și biochimic al lichidului amniotic), precum și prin prelevări de eșantioane de sînge fetal, diagnosticul unora dintre aceste nefropatii a devenit în prezent posibil încă din perioada prenatală (maladie renală polichistică, cistinoză, sindrom nefrotic congenital de tip finlandez, boli metabolice de supraîncărcare sau hemoglobinopatii cu afectare renală concomitentă). Paralel cu aceasta și vîrsta la care se poate realiza transplantul renal a coborît vertiginos la copilul din ce în ce mai mic, permițînd astfel o veritabilă terapeutică de „substituție enzimatică". Cum însă unele dintre aceste nefropatii ereditare pot avea mai multe modalități de transmitere genetică (nefronoftizie, sindrom Alport), problema selecționării dintre membrii aceleiași familii a unui donator indemn pentru afecțiunea considerată, ridică însă dificile probleme de ordin genetic. În sfîrșit, obținerea unor sușe mutante de animale de laborator prezentînd nefropatii ereditare deschide în prezent calea înțelegerii mecanismelor posibile de producere a acestor boli, precum și testarea eficienței unor mijloace terapeutice.

Dintre diferitele încercări de clasificare ale nefropatiilor ereditare ce au ca bază caracterul genetic, aspectul histopatologic, modificările funcționale etc., considerăm utilă și reținem pentru început o separare a formelor, în funcție de modalitatea de transmitere genetică. Sub acest aspect putem distinge :

1) boli ereditare cu modalitate mendeliană simplă de transmitere ;

2) boli cu ereditate multifactorială, făcînd necesară intervenția mai multor gene, ca și a

factorilor de mediu („linii ereditare" predispuse în anumite condiții de mediu, la un anumit tip de afectare renală) ; grupul se referă în principal la malformațiile congenitale de căi urinare ;

3) nefropatii cronice aparținînd unor aberații cromozomiale definite (trisomie 13, trisomie 18, trisomie 21, sindrom Turner).

În sfîrșit, trebuie subliniată existența unui grup distinct de nefropatii care deși congenitale, nu sînt decît excepțional ereditare (embriofetopatii non-ereditare) cum sînt : hipoplazia renală simplă, oligomeganefronia, hipoplazia segmentară, hipoplazia cu displazie.

În cele ce urmează, vom trece succint în revistă un număr limitat dintre nefropatiile ereditare cu modalitate mendeliană simplă de transmitere (prima dintre grupele discutate anterior).

Vom ține seama în separarea diferitelor forme, de clasificarea operațională propusă de P. Royer care are la bază principalele manifestări nefrologice, evoluția și modalitățile de tratament.

Sub acest aspect se disting următoarele trei mari grupe de afecțiuni :

I. nefropatii ereditare cronice, cu evoluție la insuficiența renală progresivă ;

II. disfuncții tubulare cronice ereditare ;

III. litiaze urinare ereditare.

## 1.13.1. NEFROPATII EREDITARE INFANTILE, CAUZĂ EVENTUALĂ DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ TERMINALĂ

### 1.13.1.1. MALADIA POLICHISTICĂ RENALĂ (MPR)

a) *Rinichiul polichistic de tip infantil* — vezi cap. 1.5.2.3, p. 146.
b) *Rinichiul polichistic de tip adult* — vezi cap. 1.5.2.3, p. 144.

### 1.13.1.2. NEFRONOFTIZIA

Boală chistică medulară ; nefronoftizia juvenilă familială — vezi cap. 1.5.2.4, p. 153.

### 1.13.1.3. SINDROMUL ALPORT

(nefrita ereditară cronică cu surditate și anomalii oculare) — vezi Addenda.

### 1.13.1.4. SINDROAME NEFROTICE EREDITARE

Acestea se prezintă din punct de vedere practic sub două aspecte : forme precoce (cele mai frecvente) și forme tardive.

a) Dintre *formele precoce*, cel mai bine cunoscut este *sindromul nefrotic congenital de tip finlandez*. Boala se transmite autosomal recesiv. Debutul clinic are loc în primele 5 luni de viață prin apariția edemelor. *Facies*-ul este particular, cu diminuarea consistenței cartilajelor nazale și auriculare. Se constată de asemenea ascită masivă, diaree severă, malnutriție secundară, hipocalcemie, repetate episoade infecțioase. Histopatologic, leziunile constau în dilatație chistică a tubilor contorți proximali, fie difuză, fie localizată („boală microchistică"). Rezistența la tratament este totală. Moartea survine în primul an de viață nu prin insuficiență renală, ci ca urmare a deficitului nutrițional grav, trombozelor venoase și complicațiilor infecțioase.

b) *Sindromul nefrotic infantil prin scleroză mezangială difuză* (R. Habib), poate avea și el caracter familial. Debutul are loc în primul an de viață. Evoluția este fatală într-un interval de 12—36 luni prin insuficiență renală progresivă.

c) *Sindromul nefrotic cu leziuni de hialinoză segmentară și focală.* Debutul este precoce, în primul an de viață (chiar din primele zile uneori). Tabloul clinic de sindrom nefrotic este caracteristic. Boala afectează ambele sexe și are, într-o proporție însemnată de cazuri, caracter familial. Rezistența la steroizi este frecventă. În 25% din cazuri evoluția este fatală, uneori după mai mulți ani.

În cadrul sindroamelor nefrotice ereditare de *apariție tardivă,* unele dintre cazuri nu au nici o particularitate, exceptînd caracterul familial al bolii. Alte cazuri însă aparțin cadrului unor complexe simptomatice cum sînt : boala periodică cu amiloidoză, sindrom Muckle și Wells (urticarie, artralgii, surditate, amiloidoză), sindroame nefrotice secundare unor nefropatii prin deficite ale unor factori ai complementului seric sau secundare unei glomerulonefrite imune din cadrul drepanocitozei.

### 1.13.1.5. BOLI EREDITARE DE METABOLISM

Unele dintre aceste afecțiuni se însoțesc de leziuni renale grave, conducînd la insuficiență renală cronică.

Modificările renale histopatologice recunosc două mecanisme importante de producere :

1) leziuni glomerulare difuze ;
2) leziuni de supraîncărcare renală metabolică.

Pentru exemplificarea primului grup se pot cita :

— glomerulonefritele hematurice membranoproliferative cu depozite de complexe imune autologice din cursul drepanocitozei ;

— glomerulonefrita membranoproliferativă cu depozite dense in membrana bazală și scăderea complementului seric din lipodistrofia parțială ;

— glomerulonefrita cronică cu îngroșarea neregulată a membranei bazale conținînd colagen fibrilar, din cursul onico-osteo-displaziei (*nail-patella-syndrome*) ;

— nefrita glomerulo-tubulo-interstițială din sindromul Cockayne.

Leziunile de supraîncărcare renală metabolică din cadrul celui de al doilea grup pot fi schematic împărțită în leziuni de supraîncărcare cristalină a interstițiului renal (cistinoză, oxaloză, maladie Lesh-Nyhan) și leziuni de supraîncărcare metabolică necristaliniene glomerulare și tubulare (glicogenoze, mucopolizaharidoze, boala Gaucher, boala Niemann-Pick, boala Fabry, nefrosialidoza).

Vom trece succint în revistă în cele ce urmează cîteva dintre entitățile aparținînd acestor grupe de afecțiuni.

a) *Drepanocitoza.* Modul de transmitere al bolii este autosomal recesiv. Leziunile renale constau în distensia glomerulilor juxtamedulari, cu prezența în microscopia optică și electrono-optică de agregate proteice de fier în mezangiu, dilatație tubulară posibilă, fibroză interstițială variabilă, leziuni membranoproliferative cu depozite de complexe imune. Se crede că pierderea capacității renale de concentrare care constituie multă vreme manifestarea renală cea mai importantă este urmarea modificărilor circulatorii intrarenale ce apar prin ocluzia vasculară (*vasa recta*) determinată de fenomenul de sicklizare al ertitrocitelor în mediul hiperosmotic renal. Hematuria, altă manifestare posibilă, ar fi legată de stază, ruperi vasculare sau necroza papilară. Sindromul nefrotic, atunci cînd apare, este considerat similar sindromului nefrotic experimental produs prin oxid zaharat de fier. Rolul patologiei imunologice a leziunilor este în curs de precizare. Prezența depozitelor de fier în materialul de biopsie pare responsabilă de producerea leziunilor glomerulare. Hiperuricemia este consecința creșterii eritropoiezei. Din punct de vedere clinic, tabloul este dominat de poliurie și sete, ca urmare a pierderii capacității renale de concentrare maximă. Această anomalie rămîne mult timp reversibilă după corectarea anemiei prin transfuzii de sînge. Hematuria, sindromul nefrotic, deficitul de acidifiere renală sînt, de asemenea, semnalate. Rata de filtrare glomerulară, de obicei normală inițial, scade progresiv în evoluție. Tratamentul manifestărilor renale cuprinde măsurile impuse de boala de bază (hidratare adecvată, oxigen, transfuzii de sînge). Încercările de tratament în criză, cu uree și cianat, sînt încă în stadiul de experiment. Administrarea de manitol este recomandată în necroza papilară. Hematuria beneficiază de repaus la pat și majorarea aportului de lichide. Stadiile tardive ale insuficienței renale cronice beneficiază de hemodializă și transplant renal (infarctizările pe rinichiul transplantat sînt posibile, de obicei însă tardiv, ceea ce echivalează totuși cu o creștere a duratei totale de supraviețuire).

*b) Onico-osteodisplazia ereditară (nail-patella syndrome).* Boala se transmite autosomal dominant și asociază numeroase anomalii : absență sau hipoplazia rotuliană, hipoplazia epifizei radiale proximale, picior strîmb congenital, contracturi articulare diferite, anomalii ale unghiilor (absență, hipoplazie, aspect plat sau denivelat) interesînd în special halucele și indexul, anomalii oculare (ptoză palpebrală, anizocorie, glaucom, strabism ș.a.) și afectarea renală.

Prima manifestare renală este proteinuria (aproximativ jumătate din cazuri), în asociere cu hematuria microscopică și discretă reducere a capacității renale de concentrare. Aproximativ 20% dintre bolnavi evoluează lent la insuficiența renală cronică într-un interval de 5—25 ani. Sindromul nefrotic constituie o manifestare posibilă, rară însă.

Leziunile renale constau histopatologic în îngroșarea focală a membranei bazale glomerulare, creșterea matricei mezangiale, scleroză glomerulară, atrofie tubulară. Imunopatologic se constată depozite focale de IgM și $C_3$ la nivelul membranei bazale și în peretele arteriolar. Nu există tratament specific al manifestărilor renale.

c) *Lipodistrofia.* Această afecțiune genetică asociază atrofia țesutului gras subcutanat, talie înaltă, pigmentare cutanată, hirsutism, hepatomegalie, anomalii ale sistemului nervos central, uneori diabet zaharat insulinorezistent și în 25% din cazuri o nefropatie cronică cu evoluție progresivă.

Se descriu forme totale și forme parțiale de lipodistrofie în funcție de extensia atrofiei țesutului gras subcutanat. Incidența participării renale este egală în ambele cazuri. Deși se notează numeroase cazuri sporadice, există forme familiale de boală, sugerînd un mod de transmitere autosomal recesiv.

Leziunile renale îmbracă forma unei glomerulonefrite membranoproliferative tip II. Complementul seric este scăzut. Manifestările clinice ale afectării renale constau în proteinurie, hematurie, sindrom nefrotic și evoluție lentă la insuficiența renală cronică hipertensivă. În absența unui tratament specific, formele cu evoluție la uremie terminală beneficiază de transplant renal.

*d) Oxaloza.* Este vorba de o anomalie rară, interesînd metabolismul glioxalatului, care antrenează hiperoxalurie, nefrolitiază, depozite extrarenale de oxalat de calciu și insuficiență renală progresivă cu evoluție fatală în copilărie. Debutul clinic al participării renale are loc în prima decadă a vieții cu nefrolitază progresivă, recurentă și insuficiență renală cronică, progresivă, cu evoluție fatală în a doua sau a treia decadă de viață.

Diagnosticul este confirmat prin prezența calculilor radioopaci, semnele de insuficiență renală cronică și mai ales evidențierea unei hiperoxalurii care de obicei depășește în formele primare ale bolii 200 mg/24 h (valorile normale sînt de sub 40 mg oxalat/24 h).

Oxaluria diminuă însă în evoluție, în măsura progresiunii insuficienței renale. Nu există tratament specific al bolii. Se poate încerca reducerea formării de calculi de oxalat de calciu prin majorarea aportului hidric și prin aceasta a diurezei (vezi și cap. 3.5.5.5.).

## 1.13.2. DISFUNCȚII TUBULARE CRONICE EREDITARE

În acest grup se includ un număr de afecțiuni ereditare constînd în anomalii ale transferului tubular pentru unele substanțe. Se disting în acest cadru următoarele patru subgrupe :

1. Tubulopatii simple.
2. Pseudoendocrinopatii tubulare.
3. Acidoze tubulare idiopatice.
4. Tubulopatii complexe primitive.

### 1.13.2.1. TUBULOPATII SIMPLE

*a) Diabetul glucozat renal* (glucozuria normoglicemică) este o anomalie biologică fără traducere clinică, consecutivă scăderii pragului renal de reabsorbție tubulară a glucozei. Modul de transmitere este autosomal dominant. Histopatologic rinichiul este normal sau prezintă dilatație a tubilor proximali. Evoluția este benignă, fără complicații. Tratamentul nu este necesar.

b) *Hipokaliemia cronică cu hipertrofia aparatului juxtaglomerular* (sindromul Bartter). Sindromul, uneori sporadic, se transmite în formele familiale după modul autosomal recesiv.

Histopatologic se constată prezența de glomeruli de talie variată, unii voluminoși, alții atrofici, cuprinzînd variate grade de proliferare endotelială și mezangială, îngroșarea membranei bazale, scleroză, prezența de glomeruli displazici (imaturi, de tip fetal), hiperplazie marcată a aparatului juxtaglomerular cu granularitate crescută și leziuni tubulare.

Scăderea reabsorbției $Na^+$ și $Cl^-$ în TCP sau porțiunea ascendentă a ansei Henle se socotește astăzi a fi deficitul specific al sindromului (anomalia este caracteristică și altor celule în afara celor tubulare renale ca : eritrocite, miocite ș.a.). În consecință se realizează pierdere excesivă de NaCl și — secundar — de apă la nivel renal, ceea ce conduce la o depleție volemică moderată dar persistentă. Aceasta ar constitui cauza hiperplaziei celulelor granulare ale aparatului juxtaglomerular și se însoțește de creșterea producerii de renină și angiotensină II. Deși există nivele crescute ale angiotensinei, presiunea arterială rămîne normală, deoarece volumul sectorului extracelular este cronic redus.

Hiperreninemia este cauza producerii crescute de aldosteron (hiperaldosteronism secundar). Cantitățile crescute de $Na^+$ — neresorbite în TCP — și care ajung în TCD, la sediul mecanismelor de schimb $Na^+/K^+$ suprastimulate de nivelele crescute de aldosteron, determină retenție de $Na^+$ și pierdere urinară de $K^+$, cu hipokaliemie și hipokaliciție.

Producerea excesivă de $PGE_2$ pare a fi un fenomen secundar, însoțind hipokaliemia și/sau concentrațiile crescute de angiotensină.

Manifestările clinice pot debuta imediat după naștere sau oricînd în primii 25 de ani de viață.

Primele manifestări constau în malnutriție progresivă, poliurie, polidipsie, constipație, hipotonie musculară, retard statural și inconstant retard psihic. Tensiunea arterială este normală. Osteodistrofia renală, ca și insuficiența renală cronică sînt posibile, deși rare.

Biologic se constată marcată hipokaliemie, hiponatremie, alcaloză metabolică hipocloremică, hipomagneziemie, hipercalcemie, globulinurie, hipostenurie, reducerea capacității renale de concentrare și acidifiere, natriureză și kaliureză crescută.

Mai recent, s-a demonstrat prezența de concentrații crescute de prostaglandine ($PGE_2$ îndeosebi în plasmă și urină, ca și creșterea nivelelor plasmatice de bradikinină și a excreției urinare de kalikreină.

Rata de filtrare glomerulară, ca și fluxul plasmatic, sînt reduse. Nivelele serice de renină — angiotensină sînt constant ridicate. Evoluția bolii și prognosticul sînt variabile de la caz la caz (supraviețuiri îndelungate sau evoluție severă rapidă cu sfîrșit fatal în copilărie).

Metodele clasice de tratament constau în administrarea suplimentară continuă de $K^+$ *per os* (10 mEq/kg/zi sau peste !), restricția de sodiu și utilizarea diureticelor care rețin $K^+$ (spironolactona 15 mg/kg/zi sau triamteren 10 mg/kg/zi). Acestea reușeau rareori o corecție persistentă a tulburărilor electrolitice și dispariția simptomelor clinice.

Utilizarea inhibitorilor de prostaglandin-sintetază a schimbat dramatic evoluția și prognosticul copiilor cu sindrom Bartter. Indometacina este cea mai activă, în doze de 2—5 mg/kg/zi, administrate progresiv pentru a evita tendința de retenție hidrosalină în primele faze ale terapiei. O alternativă o constituie folosirea Brufenului în doze de 25 mg/kg/zi.

Inhibitorii prostaglandin-sintetazei sînt eficienți în corectarea tulburărilor biochimice și a simptomatologiei clinice, inclusiv în ceea ce privește asigurarea creșterii somatice normale. Nu este însă clar în prezent dacă diagnosticul precoce și tratamentul cu inhibitori ai prostaglandin-sintetazei previne dezvoltarea întîrzierii mintale.

c) *Hipercalciuria idiopatică.* Boala, descrisă pentru prima dată la copil în 1962, are caracter familial și interesează cu precădere băieții.

Patogenia hipercalciuriei rămîne deocamdată ipotetică : creșterea absorbției digestive a calciului cu eliminare urinară crescută secundar, creșterea fracțiunii neionizate a calciului ultrafiltrat glomerular cu diminuarea secundară a retroresorbției tubulare, defect tubular de transport a calciului.

Sub aspect clinic, nanismul constituie semnul cel mai frecvent la care se asociază osteoporoză, rahitism, poliurie pitresinrezistentă, proteinurie (pînă la 3 g/24 h), hipercalciurie atingînd pînă la de 2—5 ori debitele normale (calciuria normală = 6 mg/kg/24 h), globulinurie, diminuarea puterii de concentrare renală, nefrocalcinoză, litiază.

Rinichiul este histopatologic normal sau prezintă leziuni de nefrită interstițială.

Singurele mijloace de tratament eficace sînt : reducerea aportului sodat la 10 mEq/zi (reduce calciuria la valori normale și pozitivează bilanțul calcic), clorotiazidă (reduce calciuria), administrare orală de fosfat (500—1 000 mg/zi) în scopul prevenirii litiazei renale.

### 1.13.2.2. PSEUDOENDOCRINOPATII TUBULARE

a) *Diabetul insipid nefrogen.*

Se descriu (după Royer) următoarele forme de diabet insipid care nu se datoresc deficitului de ADH, ci lipsei de răspuns a organului-țintă — rinichiul — la arginin-vasopresină.

- Diabetul insipid nefrogen „primar" (diabetul insipid nefrogen ereditar).
- Diabetul insipid nefrogen „secundar", reprezentat de alte poliurii insipide rezistente la pitresină : în uropatiile obstructive, nefronoftizia familială, hipokaliemia cronică familială, sicklemie, cistinoză, acidoza tubulară renală de tip distal (sindromul Butler-Albright).

De notat că diabetul insipid nefrogen *izolat* secundar poate fi întîlnit și în cadrul unor boli sistemice cu interesare renală și cu funcționalitate renală normală în rest (amiloidoza, sindromul Sjögren), dar și ca o complicație a terapie medicamentoase cu metoxifluran, propoxifen, litium, demeclociclină.

*Diabetul insipid nefrogen ereditar*

*Etiopatogenie.* Este o boală genetică, cu mecanism de transmitere recesiv legat de sex. De notat însă că există în literatură și cazuri sporadice de diabet-insipid nefrogen „primar". ca și cazuri descrise la sexul feminin, ceea ce complică descrierea modalității de transmitere genetică.

Diabetul insipid nefrogen ereditar este considerat în prezent ca aparținînd „patologiei de receptor" : manifestările bolii se datoresc absenței ereditare a răspunsului nefronilor (tubilor contorți distali și proximali) la vasopresină — endogenă, exogenă sau sintetică — ca urmare a deficitului receptorului adenil-ciclazic pentru ADH (fig. 1.87).

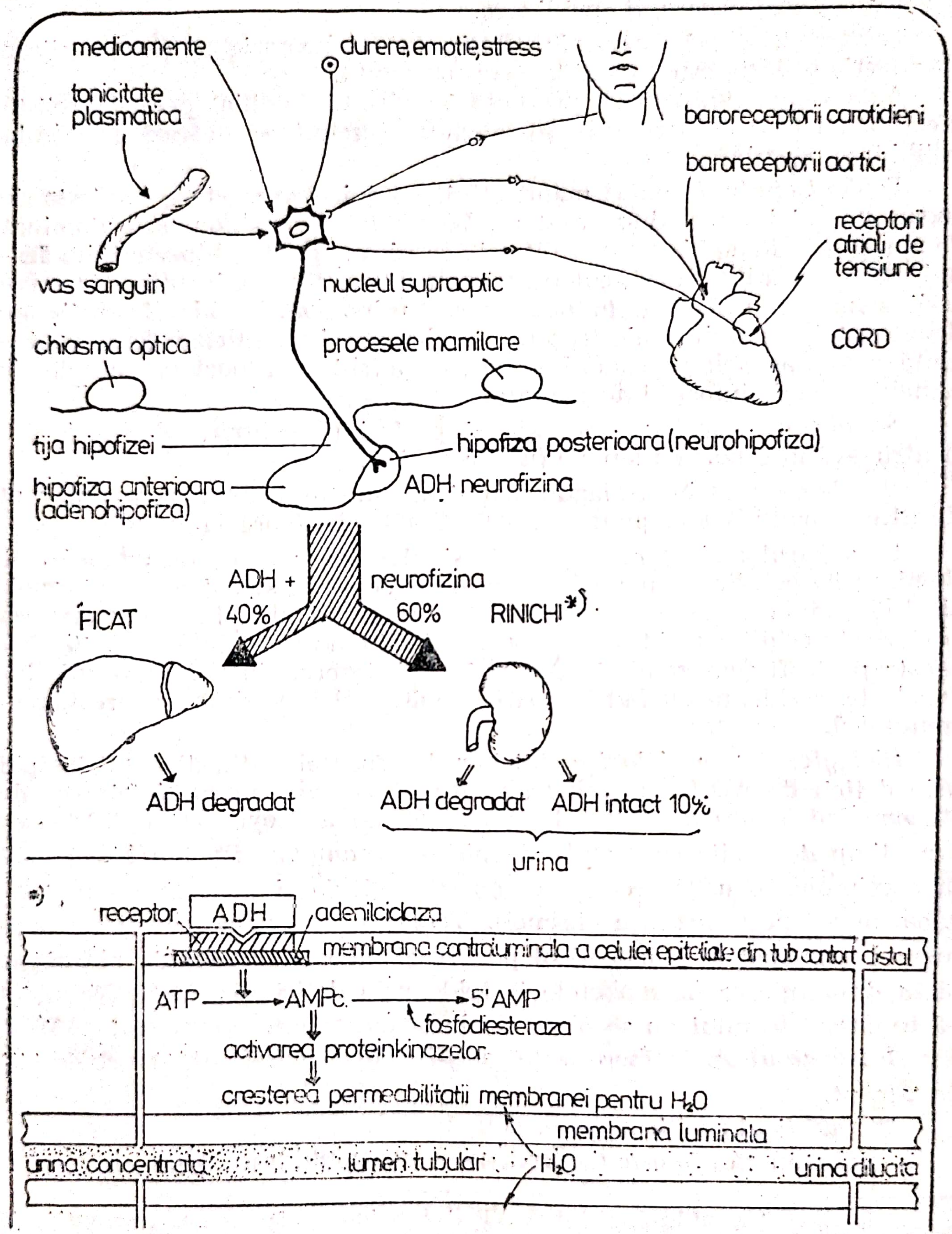

medicamente
durere,emotie,stress
tonicitate plasmatica
baroreceptorii carotidieni
baroreceptorii aortici
receptorii atriali de tensiune
vas sanguin
nucleul supraoptic
CORD
chiasma optica
procesele mamilare
tija hipofizei
hipofiza posterioara (neurohipofiza)
hipofiza anterioara (adenohipofiza)
ADH neurofizina
ADH +
neurofizina
40%
60%
FICAT
RINICHI *)
ADH degradat
ADH degradat
ADH intact 10%
urina
*)
receptor
ADH
adenilciclaza
membrana contraluminala a celulei epiteliale din tub contort distal
ATP
AMPc.
5'AMP
fosfodiesteraza
activarea proteinkinazelor
cresterea permeabilitatii membranei pentru H₂O
membrana luminala
urina concentrata
lumen tubular
H₂O
urina diluata

*Fig. 1.87.* Secreția, metabolismul și acțiunea ADH la nivelul organului „țintă" — rinichiul (modificat după D. P. Streeten și colab., în: „Harrison's Principles of Internal Medicine", ediția a 9-a International Student Edition, Tokio, 1980, p. 1 684—1 692.

Dr. Mariana Nica

Nivelurile serice ale arginin-vasopresinei sînt normale sau crescute, iar administrarea de ADH exogen la aceşti bolnavi nu duce la creşterea excreţiei urinare de AMPc şi nici la creşterea osmolarităţii urinare şi negativarea *clearance*-ului apei libere.

*Tabloul clinic şi paraclinic.* Clasic, forma homozigotă (forma clinic manifestă) se întîlneşte numai la sexul masculin.

*Anamneza* evidenţiază prezenţa istoricului familial pentru această afecţiune, iar în ceea ce priveşte evoluţia sarcinii, se notează frecvenţa polihidramniosului.

*Tabloul clinic. Debutul* manifestărilor clinice se produce la vîrsta de sugar, uneori imediat după naştere. La vîrste mici tabloul este dominat de manifestările de hiperelectrolitemie cronică : agitaţie, hipertermie, deshidratare acută hipertonă, colaps, vărsături, constipaţie, insuficienţa creşterii somatice, întîrziere în dezvoltarea psihomotorie. Manifestările de debut pot fi precipitate de trecerea la alimentaţia artificială (care reprezintă o suprasolicitare osmotică pentru rinichi în raport cu laptele de femeie !) sau de infecţii intercurente.

Se notează constant anorexie şi preferinţă pentru apă fiartă sau pentru ceai în raport cu laptele (*water babies*).

Un element cheie al diagnosticului (dar nu totdeauna sesizat prompt de către părinţi !) este poliuria : 500—2 000 ml/24 ore la sugar !

La sugarul mai mare, copil mic şi ulterior în evoluţie, tabloul este dominat de polidipsie, poliurie, întîrzierea creşterii somatice şi a dezvoltării psihomotorii. Mai ales în condiţiile accesului liber la apă se creează o stare de echilibru hidric între aport şi eliminarea renală crescută, dar acesta poate fi compromis în caz de infecţii intercurente, intervenţii chirurgicale, accidente ducînd la apariţia episoadelor de deshidratare hipernatremică.

*Biologic. Datele biologice* sînt identice cu acelea din diabetul insipid prin deficit de ADH, exceptînd *absenţa răspunsului la administrarea de vasopresină exogenă* (testul la pitresină, după Royer = administrarea i.m., timp de 3 zile consecutiv de *pitressin tannate oil*[*] 1 u/kg/zi pînă la maximum 10 u/24 ore nu corectează poliuria şi nu creşte osmolaritatea urinei peste aceea a plasmei). Testul la pitresină constituie elementul principal în diagnosticul pozitiv al diabetelor insipide nefrogene şi în diferenţierea de diabetele insipide prin deficit de ADH. De notat că în cursul testului nu se observă eliminări urinare crescute de AMPc, iar *clearance*-ul apei libere este pozitiv, nedevenind negativ chiar sub tratament.

*Diagnosticul pozitiv* se bazează pe :

— anamneză : istoric familial, existenţa polihidramniosului ;

---

[*] În prezent se utilizează şi d DAVP (1-deamino — 8 D-arginin vasopresina) în doze 10—20 µg intranazal, cu măsurarea raportului de osmolaritate U/S, în condiţii de deprivare hidrică 7 ore (acest raport este în diabetul insipid nefrogen $< 1{,}5$).

Măsurarea reabsorbţiei apei în cursul diurezei induse de manitol este un alt test care permite evidenţierea defectului de concentrare renal, fără să mai fie nevoie de o perioadă de restricţie de lichide (R. A. Donkerwolke).

— clinică : prezența unui tablou similar cu diabetul insipid prin deficit de ADH, dar în general cu debut mai precoce și evoluție mai severă ;

— datele biologice : similare cu diabetul insipid prin deficit de ADH, de care se diferențiază prin testul la pitresină care nu corectează volumul urinar crescut și hipoosmolaritatea urinei.

*Diagnosticul diferențial* se face cu :

— poliuriile din unele modificări metabolice cu răsunet renal (hipokaliemia, hipercalcemia) ;

— poliuriile din bolile renale cronice și insuficiența renală cronică (diabetele insipide nefrogene „secundare", în care poliuria nu atinge cifrele enorme din forma ereditară, există deseori anemie, hipostatură, modificări scheletice caracteristice, iar examenele de urină și prezența hiperazotemiei sînt importante pentru diagnosticul diferențial) ;

— poliuria din diabetul zaharat (densitatea urinară este crescută, există glicozurie și hiperglicemie) ;

— afecțiunile care produc febră, vărsături, convulsii, deshidratare acută (dar în care există de obicei oligurie, densitate urinară crescută) ;

— diabetul insipid prin deficit de ADH ;

— dipsomania (potomania).

*Evoluție, complicații. Evoluția* este mai severă decît în diabetul insipid prin deficit de ADH, accidentele hipernatremice fiind mai frecvente, mai severe și conducînd spre deces în 5—10% din cazuri la sugar.

*Complicațiile* tardive sînt reprezentate de : nanism, întîrziere mintală, sindromul megavezică-megaureter, hiperuricemie cu crize gutoase.

*Măsurile de tratament* în diabetul insipid nefrogen ereditar constau în : aport liber de apă ; restricția aportului de NaCl (scade încărcarea osmolară în tubul contort distal și favorizează retroresorbția $Na^+$) ; scăderea încărcării osmolare a rinichiului (1 mMol/kg/zi $Na^+$ și 2 g/kg/zi de proteine în medie la sugar și copilul mic).

La sugar sînt indicate alimentația naturală sau cu preparate umanizate. Aportul caloric trebuie să fie de 100—150 cal/kg/zi, cel proteic de 2,5 g/kg/zi, restul caloriilor fiind acoperite în proporție de 1/3 din lipide și 2/3 din hidrocarbonate.

Medicamentele ce produc antidiureză (diureticele tiazidice clorotiazida 1 $g/m^2/zi$ sau hidroclorotiazida — Nefrix (R) — în doză de 1—4 mg/kg/zi în 3 prize) determină un echilibru salin negativ, care conduce la contracție volemică, scăderea FGR și creșterea reabsorbției apei în TCD, o dată cu scăderea excreției „obligate" de apă (apa legată osmotic). Clinic, diureza se reduce la 30—40%, iar toleranța în tratamentul cronic este bună. Efectul lor este abolit de ingestia de NaCl :

- spironolactona (antagonist al aldosteronului) se utilizează singur în doze de 1—4 mg/kg/zi în 2 prize sau în asociere cu hidroclorotiazida pe care o potențează ; efectele sînt similare cu acelea ale diureticelor tiazidice) ;
- inhibitorii secreției de prostaglandine (Indometacina) în doze de 3 mg/kg/zi scade nivelul prostaglandinei $E_1$ din plasmă și urină, exer-

citînd o acțiune antidiuretică prin : reducerea FGR, creșterea raportului Osmu/Osms, scăderea *clearance*-ului apei libere) ;.

- acidul acetilsalicilic (30—100 mg/kg/zi).

Atenție la efectele secundare ale medicației administrate cronic ! (tiazidele pot conduce la hiperuricemie, hipercalcemie, diabet zaharat, iar indometacina la cefalee, iritație gastrică, ulcer duodenal).

Pentru *tratamentul accidentelor de deshidratare hipernatremică* vezi „Deshidratarea acută".

*Prognosticul diabetului insipid nefrogen ereditar* este mai sever decît al formei realizate prin deficit de vasopresină : risc crescut de deces prin accidente de deshidratare hipernatremică, posibilitatea leziunilor cerebrale și a întîrzierii mintale, nanism, evoluția posibilă spre insuficiență renală cronică. Prognosticul pare să depindă și de : a) precocitatea instituirii tratamentului ; b) frecvența episoadelor de deshidratare acută hipernatremică severă ($Na_s^+ > 150$ mEq/l).

b) *Pseudohipoaldosteronismul* (insensibilitatea tubului contort distal la hormonii corticosteroizi). Este un sindrom destul de rar, fiind descrise doar 38 de cazuri pînă în anul 1979. Are caracter familial, interesează numai sexul masculin, transmisia genetică este recesivă, legată de sex. Se datorește lipsei de răspuns a celulelor tubulare renale (din tubul contort distal) la mineralocorticoizi.

*Clinic* se manifestă prin sindrom de pierdere de sare (episoade severe de deshidratare acută, colaps, hipertermie, cu debut în perioada neonatală).

*Biologic,* acest sindrom de pierdere de sare (SPS) — exprimat prin hiponatremie, hipocloremie, hiperkaliemie, natriureză crescută paralel cu aportul de sare, kaliureză medie de 10 mEq/24 ore — contrastează cu funcția normală adrenocorticală și renală ; activitatea reninică plasmatică este crescută ; secreția și excreția urinară a aldosteronului este crescută (și rămîne crescută și după administrarea suplimentară de NaCl !) ; administrarea de DOCA sau aldosteron nu corectează pierderea urinară de sodiu ; hiperaldosteronemia și hiperaldosteronuria scad după administrarea de NaCl iar tulburările hidroelectrolitice tind să se normalizeze.

*Tratamentul* constă în dietă cu aport bogat de NaCl (3 g/zi în primele 15—24 luni de viață).

*Evoluția și prognosticul* sînt benigne. Pseudohipoaldosteronismul este compatibil cu creșterea și dezvoltarea normală. Se observă în timp o scădere spontană a severității SPS, pentru care există mai multe ipoteze explicative : maturizarea funcției receptorilor ?, creșterea numărului receptorilor tubulari renali ?, intervenția unui alt mecanism compensator neprecizat ?

De notat că în cadrul pseudohipoaldosteronismului au fost descrise extrem de rare cazuri (14 observații în literatură pînă în 1979) de *insensibilitate multiplă a receptorilor pentru mineralocorticoizi* (interesînd rinichiul, glandele salivare, glandele sudoripare, mucoasa intestinală.

c) *Pseudohipoparatiroidismul și pseudo-pseudohipoparatiroidismul* (PH și PPH). Pseudohipoparatiroidismul, descris în 1942, este o afecțiune ereditară determinată de lipsa activării adenilciclazei din cortextul renal, în prezența parathormonului (lipsa de răspuns a receptorului renal pentru parathormon). Principalele anomalii biologice care rezultă ca urmare a acestei anomalii, sînt hiperfosfatemia și hipocalcemia. Principalele manifestări clinice sînt nanismul cu facies rotund, deseori obezitate, retard mental, calcificări ale țesuturilor moi subcutanate, calcificări ale nucleilor bazali cerebrali, anomalii osoase diverse (metacarpiene scurte, anomalii de modelare a oaselor, închiderea precoce a cartilajelor de creștere), accidente tetaniforme. Formele clinic identice în care anomaliile serice ale calciului sau fosforului lipsesc, sînt cunoscute ca pseudo-pseudohipoparatiroidism sau osteodistrofie ereditară Albright, despre care se crede că ar putea constitui o formă discretă a precedentei. Modalitatea de transmitere genetică nu este definitiv precizată. Rata de afectare F/B = 2 : 1. S-a sugerat modul de transmitere recesiv autosomal, totuși majoritatea observațiilor conduc la ipoteza transmiterii dominant X-linkate. Principalele mijloace de tratament constau în administrarea de calciu și doze mari de vitamina D.

### 1.13.2.3. ACIDOZE TUBULARE IDIOPATICE

Se descriu în acest cadru două forme principale :

*a*) acidoza tubulară distală (persistentă, de tip adult, tip I) ;

*b*) acidoza tubulară proximală (tranzitorie, tip infantil, tip II).

Au mai fost identificate, relativ recent, și descrise cu variantele lor, încă 2 tipuri majore de acidoze tubulare renale (ATR) primare :

*c*) ATR distală cu pierdere de bicarbonați (tip III), în care defectul de acidifiere a urinei este similar aceluia din tipul I (vezi mai jos), dar există și o pierdere substanțială (6—10% din cantitățile filtrate glomerural), și relativ fixă de $NaHCO_3$ în urină, cantități care se pierd atît la concentrații plasmatice normale, cît și joase ale bicarbonaților.

*d*) ATR hiperkaliemice (tip IV), datorate deficienței de hormoni mineralocorticoizi sau rezistenței TCD la aldosteron (tipul II de pseudohipoaldosteronism). Defectul de concentrație este legat de mecanisme interesînd atît TCD, cît și TCP. Capacitatea de acidifiere a urinei este păstrată, dar rata excreției nete de acid este redusă. La valori normale ale bicarbonatului plasmatic se pierd — în plus — la nivelul TCP și apar în urină 3—10% din cantitățile de bicarbonat filtrat glomerular. Hiperkaliemia contribuie la realizarea ambelor defecte.

Modalitatea de transmitere genetică este autosomal recesivă în majoritatea cazurilor de acidoză tubulară idiopatică cu debut în copilărie și autosomal dominantă în formele cu debut tardiv.

Se descriu însă numeroase forme secundare de acidoză tubulară, așa cum se pot urmări în tabelul 1.70.

*a*) *Acidoza tubulară distală idiopatică.* Afecțiunea este determinată de incapacitatea celulelor tubulare distale de a realiza un gradient normal de concentrație a hidrogenionilor între mediul citoplasmatic propriu și ultrafiltratul tubular (anomalie a anhidrazei carbonice ?), la valori de 1 : 1.000 (pH 7,4 → pH 4,4), echivalînd deci cu o incapacitate de acidifiere a urinei.

*Tabelul 1.70*

**Cauze de acidoză tubulară renală**
**(după K. N. Drummond)**

| *Tipul distal* | *Tipul proximal* |
|---|---|
| FORME PRIMARE | FORME PRIMARE |
| Sporadic cu debut infantil sau tardiv | Sporadic cu debut infantil sau tardiv |
| Ereditar cu debut infantil sau tardiv | Ereditar cu debut infantil sau tardiv |
| Ereditar asociat cu surditate | |
| FORME SECUNDARE | FORME SECUNDARE |
| Amfotericin B | Cistinoză, galactozemie, intoleranță la fructoză |
| Hiperimunoglobulinemia | Metale grele (cadmiu, plumb) |
| Transplant renal | Hiperparatiroidism primar sau secundar |
| Nefrocalcinoză | Hiperimunoglobulinemie |
| Inhalare de toluen | Rahitism carențial |
| Sindrom Elhers-Danlos | Boala Wilson, sindrom Lowe, tirozinoză, sindrom Leigh, intoxicație cu tetraciclină expirată |
| Uropatii obstructive | |
| Săruri de litiu | |

Debutul bolii are loc frecvent la vîrsta de sugar sau chiar de la naștere (rareori la adult).

Principalele manifestări clinice constau în poliurie, malnutriție progresivă, episoade recidivante de deshidratare, sete vie, rahitism vitaminorezistent sau osteoporoză, retard statural, nefrocalcinoză și urolitiază, evidențiabile radiologic.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe imposibilitatea obținerii unor urini cu pH de sub 5,8—5,9 la încărcare acidă, diminuarea sumei „aciditate titrabilă — amoniac" în urină, hipercalciurie, hipokaliemie și acidoză metabolică hipercloremică cu hipocapnie.

Pragul renal de eliminare a bicarbonatului este normal spre deosebire de acidoza tubulară proximală, respectiv 23—25 mEq/l. Capacitatea renală de concentrare este deseori diminuată (300—500 mOsm/l).

Un număr limitat dintre copii au evoluție spontan favorabilă. Majoritatea însă, au evoluție cronică la nefrocalcinoză cu alterarea progresivă a funcției renale. Tratamentul constă în administrarea zilnică de bicarbonat de sodiu și potasiu în doze de 3—6 g/zi sau 1—3 mEq bicarbonat de sodiu/kg/zi în 4 prize și supliment de potasiu, urmărind normalizarea natremiei, potasemiei și bicarbonatului plasmatic.

b) *Acidoza tubulară proximală idiopatică.* Anomalia în acest caz se localizează în tubul contort proximal și constă într-o incapacitate de retroresorbție adecvată a bicarbonatului din ultrafiltrat (scăderea pragului renal de bicarbonat la 17—20 mEq/l).

Boala este mai frecventă la băieți. Debutul se situează frecvent în primele 18 luni de viață.

Principalele manifestări clinice constau în retardarea severă a creșterii, tahipnee, sete vie, poliurie, deshidratare, vărsături, episoade febrile, nefrolitiază (urmare a hipercalciuriei), hipotonie musculară sau paralizie (prin hipopotasemie), episoade severe de acidoză declanșate frecvent de infecții intercurente, manifestări tetanice, convulsii (legate de hipocalcemie și declanșate deseori de măsurile de corectare a acidozei).

Biologic, se constată acidoză hipercloremică cu pH urinar variabil, acid sau alcalin, în funcție de nivelele serice ale bicarbonatului. Astfel, la valori ale bicarbonatului plasmatic de peste 17—20 mEq/l este depășit pragul renal, bicarbonatul se elimină urinar și pH-ul urinar este alcalin. Invers, la valori ale bicarbonatului plasmatic de sub 17—20 mEq/l întreaga cantitate filtrată glomerular va fi retroresorbită tubular și urinile vor avea pH acid. Hipokaliemia nu constituie o anomalie constantă în acidoza tubulară proximală și se explică prin hipraldosteronismul secundar. Capacitatea renală de concentrare este de cele mai multe ori normală, spre deosebire de tipul distal (ca și absența rahitismului vitaminorezistent). Bicarbonaturia zilnică atinge 24—26 mEq/l. Afecțiunea tinde să se amelioreze progresiv, pînă la vindecare chiar, într-un interval de 2—3 ani. Tratamentul vizează corectarea dezechilibrului plasmatic electrolitic și acidobazic.

Necesarul de bicarbonat de sodiu atinge în forma proximală valori de 5—15 mEq/kg/zi, iar cele de potasiu valori cuprinse între 2 și 10 mEq/kg/zi, dependent de controlul și normalizarea valorilor plasmatice.

Uneori, terapia cu alcaline în ATR proximală poate fi ineficientă, datorită mărimii pierderii urinare de $NaHCO_3$! În acest caz, administrarea de diuretice : hidroclorotiazidă 1—3 mg/kg/zi crește pragul renal pentru bicarbonați și permite corecția acidozei cu doze mai mici de $NaHCO_3$ (R. A. Donkerwolcke).

Calea de administrare obligatoriu parenterală în cursul episoadelor acute de acidoză, va fi apoi înlocuită cu administrarea orală. În acest scop se pot folosi și soluții de citrat de sodiu și potasiu. Un amestec (sirop) conținînd 10% citrat de sodiu și 10% citrat de potasiu furnizează cîte un miliechivalent de sodiu și respectiv potasiu și echivalentul a 2 mEq $CO_3H^-$/ml. Corectarea rapidă pe cale endovenoasă a acidozei impune administrarea obligatorie a unei cantități de calciu de 15 mg/kg/1—2 ore în perfuzie separată pentru a preveni convulsiile. Aportul necesar de lichide poate atinge 2—5 $l/m^2$/zi (valabil în special în forma distală de acidoză tubulară în care capacitatea renală de concentrare este considerabil diminuată).

În forma proximală de acidoză tubulară, după un număr de ani în care anomalia renală primară se ameliorează spontan, tratamentul substitutiv cu alcaline și electroliți poate fi stopat fără inconveniente, prognosticul ulterior fiind excelent în aceste cazuri.

### 1.13.2.4. TUBULOPATII COMPLEXE PRIMITIVE

a) *Sindromul De Toni-Debré-Fanconi idiopatic.* Foarte rar în forma sa idiopatică, acest sindrom este deseori secundar unor intoxicații (Pb, Hg, U, tetracicline perimate) unor boli de metabolism (galactozemie, intoleranță la fructoză, boala Wilson, cistinoză, tirozinoză, glicogenoză), unor anomalii metabolice dobîndite (deficiența de vitamină D, hiperparatiroidismul secundar), tulburărilor metabolismului proteinelor (mielomul multiplu, sindromul nefrotic familial, glomeruloscleroza focală segmentară, sindromul Sjögren), alogrefelor renale ca și trombozei de venă renală (forma infantilă).

Forma idiopatică constituie o tubulopatie primitivă complexă cu evoluție cronică, tradusă clinic în principal prin tulburarea creșterii, accese de deshidratare și acidoză, rahitism vitaminorezistent.

Biologic, anomalia tubulară se traduce prin glucozurie, fosfaturie, aminoacidurie (diabet glucofosfo-aminat), globulinurie, hiperuricozurie, natriureză crescută (pierdere renală de sodiu), acidoză metabolică, hipokaliemie.

În afara tratamentului etiologic, terapia sindromului Fanconi este simptomatică :

- administrarea per os de fosfat neutru (Neutraphos$^{R}$ 0,5—3 g/zi) ;
- asociere de vitamină D în doze mari (10 000 u.i./zi) sau congeneri ai acesteia (25(OH)CC 50 µg/zi, $AT_{10}$ 0,2 mg/zi p.o.) ;
- doze mari de bicarbonat de Na pentru corectarea ATR de tip proximal ; întrucît acesta precipită kaliuria este necesară administrarea suplimentară, concomitentă, de $K^+$ (2—4 mEq/kg/zi). Utilizarea hidroclorotiazidei poate scădea pierderea de $NaHCO_3$ în urină ;
- administrarea suficientă de lichide — parenteral și/sau *per os* — pentru a preveni deshidratarea.

Mai recent, ameliorarea anomaliilor metabolice datorate disfuncției tubulare la bolnavii cu sindrom Fanconi secundar cistinozei s-a demonstrat a se produce prin tratamentul cu indometacină (R. A. Donckerwolcke).

b) *Sindromul oculocerebrorenal Lowe*. Este o boală ereditară, cu transmitere recesivă legată de sex (boala interesează exclusiv sexul masculin), caracterizată prin dismorfie facială (frunte bombată cu rețea venoasă aparentă), nanism, osteoporoză sau rahitism, retard psihic, hipotonie musculară, areflexie tendinoasă, cataractă, glaucom și o insuficiență tubulară complexă tradusă prin hiperaminoacidurie generalizată, globulinurie, acidoză metabolică și hipofosfatemie. Rinichiul este histopatologic normal la început, pentru ca ulterior să prezinte dilatație tubulară difuză. Boala are evoluție progresivă pînă la vîrsta de 5—6 ani, după care se stabilizează.

Principalele mijloace de tratament sînt hidratarea adecvată, corecția acidozei, suplimentarea aportului de fosfat și vitamina D.

### 1.13.3. LITIAZA URINARĂ EREDITARĂ

Litiaza urinară consecutivă unor boli ereditare are la copil o frecvență deloc neglijabilă, reprezentînd 1/4 din toate litiazele copilului. Unele dintre afecțiunile cauzale sînt boli ereditare de metabolism (afecțiunea primară este extrarenală), în timp ce altele sînt afecțiuni renale interesînd transferul tubular al unor substanțe chimice. Un număr dintre bolile ereditare ce determină litiaza, implică în evoluție un risc major de insuficiență renală cronică.

Excluzînd formele rare din glicinurie și alcaptonurie se pot considera patru grupe principale de cauze ce determină la copil urolitiază ereditară :

#### 1.13.3.1. CISTINURIA-LIZINURIA (vezi cap. 3.5.13).

#### 1.13.3.2. LITIAZA CALCICĂ EREDITARĂ

a) Forme cu hipercalcemie : hiperparatiroidismul (recesiv autosomal) și hipofosfatazia.

b) Forme de hipercalciurie fără hipercalcemie : acidozele tubulare, hipercalciuria idiopatică.

#### 1.13.3.3. LITIAZA OXALICĂ EREDITARĂ

Unele dintre formele cuprinse în acest grup determină litiaza cu oxalat de calciu iar altele sînt hiperoxalurii familiale litogene. Din acest grup, cea mai bine individualizată este oxaloza prezentată anterior (vezi 1.4.15. și 3.5.5.5.).

#### 1.13.3.4. ANOMALII GENETICE AFECTÎND TRANSPORTUL SAU METABOLISMUL DERIVAȚILOR PURINICI

Xantinuria ereditară, gușa primitivă, sindromul Lesh-Nyhan, glicogenoza tip I, hiperuricozuria ereditară fără hiperuricemie, litiaza urică precoce și recidivantă cu uricemie și uricozurie normală, litiaza cu 2—8-dihidroxiadenină (vezi cap. 3.9.4).

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CALCAGNO PH. L., HOLLERMAN CH. E. — "Hereditary renal disease, including certain renal tubular disorders". În : Rubin M. I., Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology" p. 668—728, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
2. CHANTLER C. — "Syndromes with a renal component". În : Rubin M. I., Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology" p. 891—902, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
3. DRUMMOND K. N. — "Hereditary or familial diseases" în : Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Behrman R. E. (eds.) : "Nelson Textbook of Pediatrics", p. 1 523—1 531, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1979.
4. EDELMAN C. M. jr. — "Pediatric kidney disease", Boston, Little, Brown and Co., 1978.
5. JAMES J. A. — "Miscellaneous disorders of the kidney". În : James J. A. : "Renal disease in childhood", p. 258—291, The C. V. Mosby Co., Saint Louis", 1972.
6. METCOFF J. — "The Fanconi Syndromes". În : Rubin M. I., Barratt T. M. (eds.) : "Pediatric nephrology", p. 729—739, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
7. PIEL C. F., ROOF B. S. — "Skeletal growth disturbances in renal disease". În : Rubin M. I., Barratt T. M. : "Pediatric nephrology", p. 740—759, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.

8. PIEL C. F., ROOF B. S. — “Renal calculi”. În: Rubin M. I., Barratt T. M.: “Pediatric nephrology”, p. 760—766. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
9. POMPILIAN V. — „Boli congenitale şi ereditare renale“. În: Bruckner I. (sub red.) „Medicina internă“, vol. I, p. 691—694, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.
10. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Nefropatii ereditare“. În: Popescu V., Arion C., Dragomir D.: „Nefrologie pediatrică“, p. 195—209, curs, Litografia I.M.F. Bucureşti, 1981.
11. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M. — „Néphrologie pédiatrique”, second édition, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1975.
12. ŢURCANU L., SABAU I. — „Nefrologie pediatrică“ Ed. medicală, Bucureşti, 1977.
13. VAUGHAN V. C., MC KAY R. J., BEHRMAN R. E. — “Nelson textbook of Pediatrics”, p. 1 523—1 531, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Toronto, London, 1979.

## 1.14. SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC (SHU)

Deşi asocierea anemiei hemolitică — nefropatie hematurică şi anurică cu evoluţie deseori fatală era deja cunoscut la copil (Hensley, 1952; Sheehan şi Moore, 1952; Dacie şi colab., 1953 ş.a.) sub numele de sindrom nefroanemic sau nefrohemolitic, termenul de sindrom hemolitic-uremic (SHU) a fost elaborat abia în 1955 de către Gasser şi colab. Aceşti autori comunică 5 cazuri la copil (4 fete de 2, 7, 13 luni şi 7 ani şi un băiat de 14 luni), caracterizate prin hemoliză brutală intravasculară şi hemoglobinurie cu test Coombs negativ în 4 din cele 5 cazuri, trombocitopenie, alterări de morfologie eritrocitară şi nefropatie hematuric-anurică, cu evoluţie fatală în toate cele 5 cazuri.

Examenul necroptic evidenţiază necroza corticală renală completă sau parcelară. Într-un caz, se confirmă prezenţa unei microangiopatii similare celei descrise anterior, într-un caz similar, de către Symmers.

Ulterior au fost descrise numeroase cazuri asemănătoare, sindromul fiind adoptat ca atare. În prezent, literatura consemnează peste 500 cazuri de sindrom hemolitic-uremic, multe dintre ele cu evoluţie favorabilă şi ca urmare fără verificare histopatologică a leziunilor de microangiopatie renală.

Descrierea unor astfel de cazuri, cu anemie hemolitică, azotemie tranzitorie, uneori fără trombocitopenie şi cu evoluţie favorabilă, face ca în absenţa demonstrării leziunilor renale de microangiopatie, criteriile de diagnostic să fie mai puţin riguroase. Prezenţa anomaliilor de morfologie eritrocitară într-un astfel de caz, dovedeşte însă indirect mecanismul microangiopatic al hemolizei, suplinind absenţa argumentului decisiv al diagnosticului, care rămîne examenul histopatologic al rinichiului.

Sindromul hemolitic-uremic interesează în marea majoritate a cazurilor copiii, în special de rasă albă, de regulă cu stare de nutriţie bună şi anterior sănătoşi. Ambele sexe sînt egal afectate. Frecvenţa SHU este mică şi relativ constantă în ultimii 25 de ani. Deşi se descriu rare cazuri şi la adult sau adolescent, frecvenţa maximă a SHU se înregistrează în primul an de viaţă. Vîrsta medie de debut pe 277 cazuri recenzate din literatură de către M.C. Brain a fost de 7 luni.

Cazurile apar de cele mai multe ori sporadic, mai rar în mici focare epidemice, şi excepţional în mari epidemii (Olanda 1965—1970).

Unele arii geografice (Africa de Sud, California, Argentina, Olanda), sînt cunoscute ca zone de endemie pentru SHU.

### 1.14.1. ETIOPATOGENIE

Explicațiile etiopatogenice rămîn încă și în prezent de domeniul ipotezelor, într-o anumită măsură și ca urmare a imposibilității realizării unui model experimental.

Ipoteza etiologiei infecțioase a SHU, în prezent abandonată, a fost sugerată de faptul de observație curent, că SHU este precedat de un prodrom infecțios digestiv sau respirator.

Argumente de ordin clinic, hematologic, histopatologic și terapeutic, au sugerat pe de altă parte rolul patogenic posibil al unui eventual sindrom de coagulare intravasculară, fie diseminat, fie localizat renal, realizat pe calea unei reacții de tip Sanarelli-Schwartzman. Astfel, asocierea pe plan clinic de gastroenterită, oligoanurie, sindrom hemoragic, constituie tabloul aproape constant întîlnit în sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID). Studiile hematologice par a susține această ipoteză, evidențiind trombocitopenie, cu scurtarea duratei de viață a plachetelor marcate cu $Cr^{51}$, anemie de tip microangiopatic (cu alterări de morfologie eritrocitară), etanol-testul pozitiv (inconstant), prezența semnelor de fibrinoliză secundară ș.a. Prezența trombilor de fibrină și plachete la nivelul arteriolelor și capilarelor renale, ar constitui în această ipoteză suportul histopatologic al procesului de coagulare intravasculară. În sfîrșit, eficiența administrării de heparină în SHU a fost interpretată ca argument de ordin terapeutic în sprijinul aceleiași ipoteze. În acest sistem de explicații, adoptat încă și în prezent de numeroși autori, elementul prim este reprezentat de infecția bacteriană, urmată de eliberarea repetitivă de endotoxină liberă în circulație, cu producerea unei reacții de tip Sanarelli-Schwartzman, ce are drept urmare hemoliza intravasculară și coagularea intravasculară diseminată, similar reacției experimentale obținută prin administrare de endotoxină la animalul de experiență, la care s-a realizat în prealabil blocarea sistemului reticuloendotelial, prim thorotrast sau endotoxină. Contraargumentele esențiale ale acestei ipoteze, rămîn imposibilitatea constantă de detectare a endotoxinei în sîngele bolnavilor, lipsa unui paralelism riguros între SHU și reacția Sanarelli-Schwartzman experimentală (ce asociază de regulă în plus, febră și colaps cardiovascular) și caracterul inconstant al semnelor hematologice de coagulare intravasculară, inclusiv a trombocitopeniei, în SHU.

În sfîrșit, o altă ipoteză patogenică pune în discuție posibilitatea unui răspuns imun anormal față de o infecție, cu sinteză insuficientă de anticorpi, constituirea de complexe imune solubile (cu exces de antigen), care persistă în circulație și sînt filtrate la nivel renal, declanșînd apariția la acest nivel a leziunilor de microangiopatie (veritabilă glomerulonefrită prin complexe imune solubile), în cadrul cărora rolul coagulării intravasculare localizate renal este acceptat ca mecanism intermediar.

Argumente în acest sens ar putea fi nivelurile scăzute de imunoglobuline comunicate în unele cazuri de SHU, apariția SHU la copii cu sindrom Aldrich și sindrom Di George, frecvența maximă a SHU sub vîrsta de 1 an, intervalul de latență între infecția prodromală și debutul clinic al SHU, precum și existența cazurilor familiale demonstrate.

Conform datelor obținute prin imunofluorescență, la nivelul leziunilor renale se demonstrează prezența fibrinei, studiile clasice infirmînd existența imunoglobulinelor și complementului. Date mai noi par a demonstra că în stadiile precoce ale procesului lezional renal, alături de fibrină se regăsesc atît IgM cît și beta-1C-globulina (Drummond, Kaplan ș.a.), fapt ce susține ipoteza rolului patogen al complexelor imune solubile. Contraargumentele cele mai serioase ale acestei ipoteze rămîn complementul seric normal în cele mai multe cazuri de SHU, ca și niveluri serice normale ale imunoglobulinelor, precum și testul Coombs care este de regulă negativ. În aceste condiții, unii autori propun ca ipoteză patogenică posibilă, existența unui deficit (congenital) al sistemului fibrinolitic, care în condițiile unei coagulări intravasculare localizate renal (endotoxină ? complexe imune ?), permite constituirea trombilor de fibrină în capilare și arteriole cu constituirea leziunilor de microangiopatie.

### 1.14.2. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Spre deosebire de purpura trombotică trombocitopenică, cu care este strîns înrudit și în care leziunile interesează în sfera rinichiului, creierul, plămînul, suprarenalele, tubul digestiv, în sindromul hemolitic-uremic organul țintă al leziunilor este exclusiv rinichiul. Leziunile anatomopatologice au fost descrise sub denumiri diferite : glomerulonefrită acută, necrozantă, necroză corticală renală, microangiopatie trombotică localizată renal, ș.a.

Spre deosebire de cazurile originale (Gasser și colab.), necroza corticală renală (completă sau parcelară) nu constituie tipul lezional exclusiv, în multe alte cazuri leziunile putînd fi încadrate într-un al 2-lea tip lezional distinct, desemnat de Habib și colab. ca microangiopatie trombotică renală.

Leziunile microscopice au caracter focal, gradul lor de extindere putînd fi însă variabil. Astfel, în cazurile cu evoluție fatală sînt afectați 80—90% din totalitatea glomerulilor, în timp ce în cazurile cu evoluție favorabilă procentul glomerulilor afectați este de sub 50%. Formele caracterizate prin aspect de necroză corticală renală se realizează prin confluența leziunilor focale și se traduc microscopic prin glomerulonefrită necrozantă segmentară și focală, necroză tubulară, prezența de trombi fibrinoizi în capilarele glomerulare ca și în arteriole. Lumenul tubilor renali este ocupat de depozite de hematii sau hemoglobină liberă. Glomerulii mai puțin afectați evidențiază îngroșarea pereților capilari cu hipertrofia și proliferarea celulelor endoteliale. Leziunile glomerulare cele mai severe, constau în congestie sau infarctizare prin tromboză hialină a capilarelor. La un obiectiv mare se constată că zonele subendoteliale ale capilarelor, ca și arteriolelor glomerulare sînt ocupate de un depozit floconos, cu distribuție vag lamelară (uneori aspect „în bulb de ceapă"), care proiectează celulele endoteliale ce sînt mult tumefiate, în lumenul capilar, pînă la obstrucția sa totală. Acest material de depozit constituit prin necroză fibrinoidă este PAS pozitiv. Celulele endoteliale capilare sînt proliferate, iar membrana bazală glomerulară îngroșată.

În microscopie electronică se evidențiază tumefacția celulelor endoteliale care sînt parțial detașate de membrana bazală glomerulară, cu constituirea unui spațiu subendotelial ocupat printr-un depozit de material amorf constituit din fibrină și lipide. Modificări similare au loc la nivelul celor mai multe arteriole renale, conducînd la îngustarea lumenelor vasculare. Podocitele celulelor epiteliale glomerulare sînt fuzionate (fig. 1.88). Leziunile de microangiopatie renală constituie în orice caz elementul central sub aspect patogenic, explicînd atît nefropatia hematurică și/sau anurică, cît și anemia hemolitică (mecanism microangiopatic) și trombocitopenia (însoțită sau nu de sindrom hemoragic). Hemoliza, care

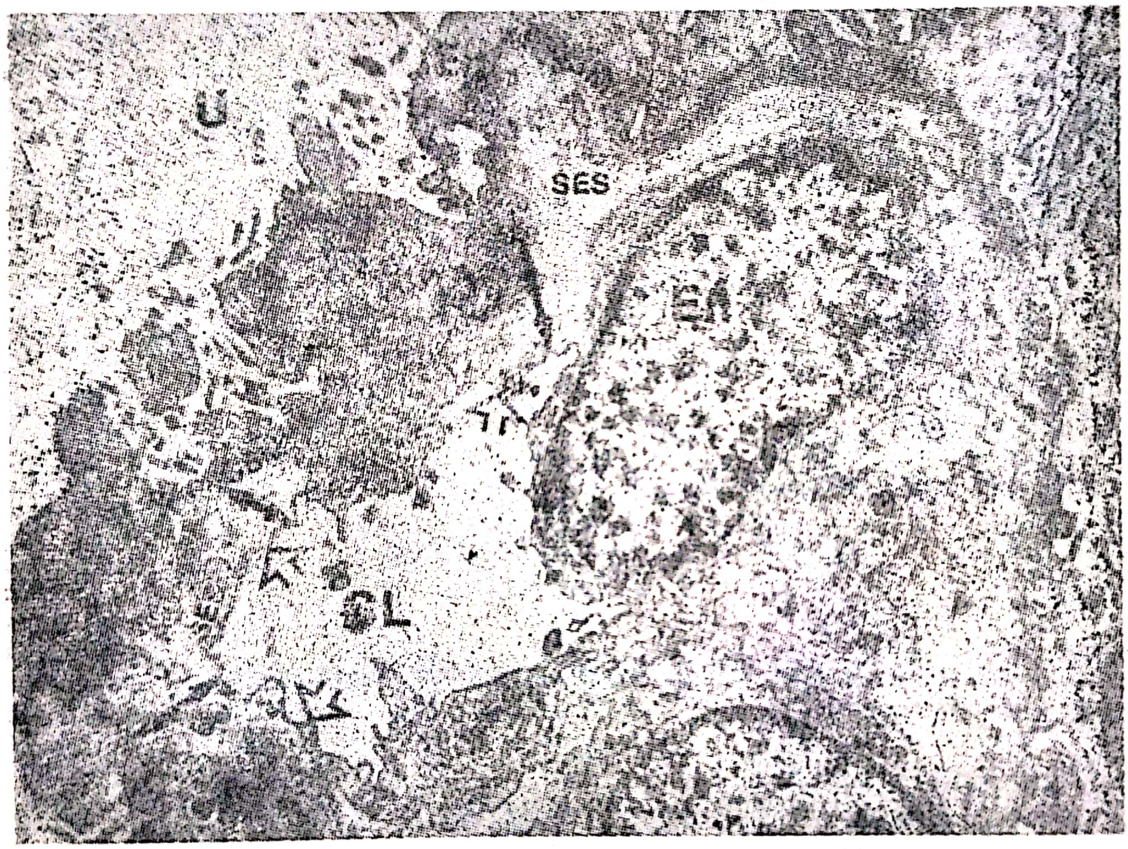


*Fig. 1.88.* Sindrom hemolitic-uremic. Microangiopatie glomerulară (microscopie electronică):
CL=îngustarea lumenelor capilarelor ; En=celule endoteliale tumefiate ; Ep=celule epiteliale glomerulare cu podocitele fuzionate ; U=spațiu urinar ; SES=spațiu subendotelial nou constituit, ocupat printr-un depozit de material amorf constituit din fibrină și lipide ; săgețile duble indică dimensiunile variabile ale acestor spații, extinse de la membrana bazală glomerulară la membrana fenestrată (după K. N. Drummond și B. S. Kaplan, 1979).

este cel puțin în parte intravasculară, se datorește fragmentării hematiilor (fenomen de „ghilotinare“) în urma impactului mecanic al acestora în rețeaua de fibrină de la nivelul leziunilor de microangiopatie (fig. 1.89). Multe dintre aceste hematii fragmentate persistă în circulație constituind mărturia indirectă a prezenței leziunilor microangiopatice (fig. 1.90). Altele vor fi reținute și hemolizate în sistemul reticuloendotelial. În timp ce hemoliza intravasculară conduce la hemoglobinemie cu hemoglobinurie, hemoliza extravasculară explică creșterea într-un număr de cazuri, a bilirubinei libere, cu apariția posibilă a icterului. Predispoziția la hemoliză și fragmentare, o au în special eritrocitele bătrîne (reticulocitele de exemplu, nu suferă modificări în acest proces).

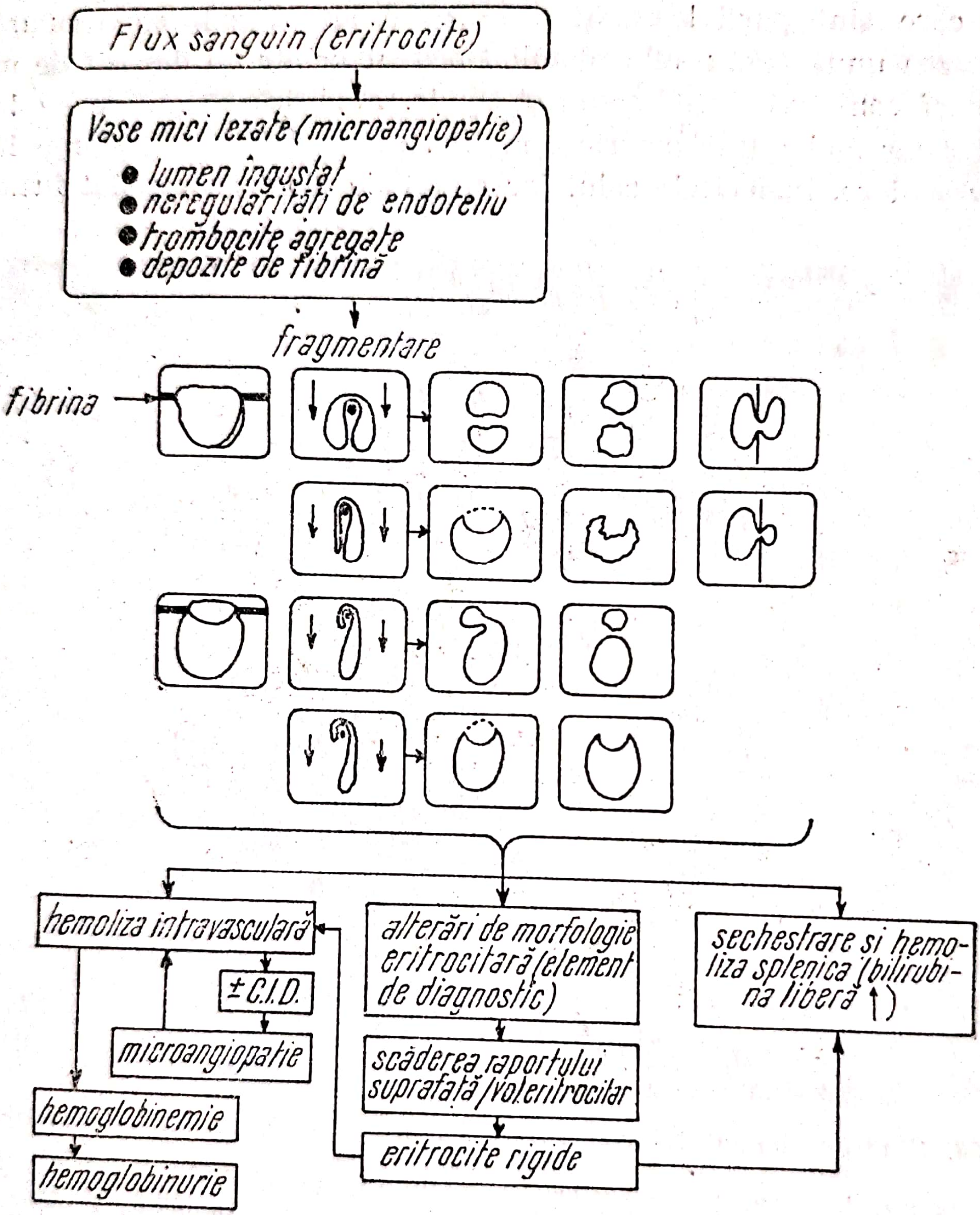

Flux sanguin (eritrocite)
Vase mici lezate (microangiopatie)
lumen îngustat
neregularități de endoteliu
trombocite agregate
depozite de fibrină
fragmentare
fibrina
hemoliza intravasculară
± C.I.D.
microangiopatie
hemoglobinemie
hemoglobinurie
alterări de morfologie eritrocitară (element de diagnostic)
scăderea raportului suprafață/vol eritrocitar
eritrocite rigide
sechestrare și hemoliza splenică (bilirubina liberă ↑)

*Fig. 1.89.* **Mecanismul hemolizei microangiopatice (după Monroe, Strauss, Bull, Rubenberg, Dacie, Brain).**

În ceea ce priveşte trombocitopenia, aceasta apare mai ales în formele severe şi pare a se datori aceluiaşi mecanism şi hemoliza. La acesta se adaugă efectul consumului de plachete fie în cadrul unei coagulări intravasculare localizate renal, fie prin simplă aderenţă la nivelul endoteliilor vasculare lezate, de la nivel renal.

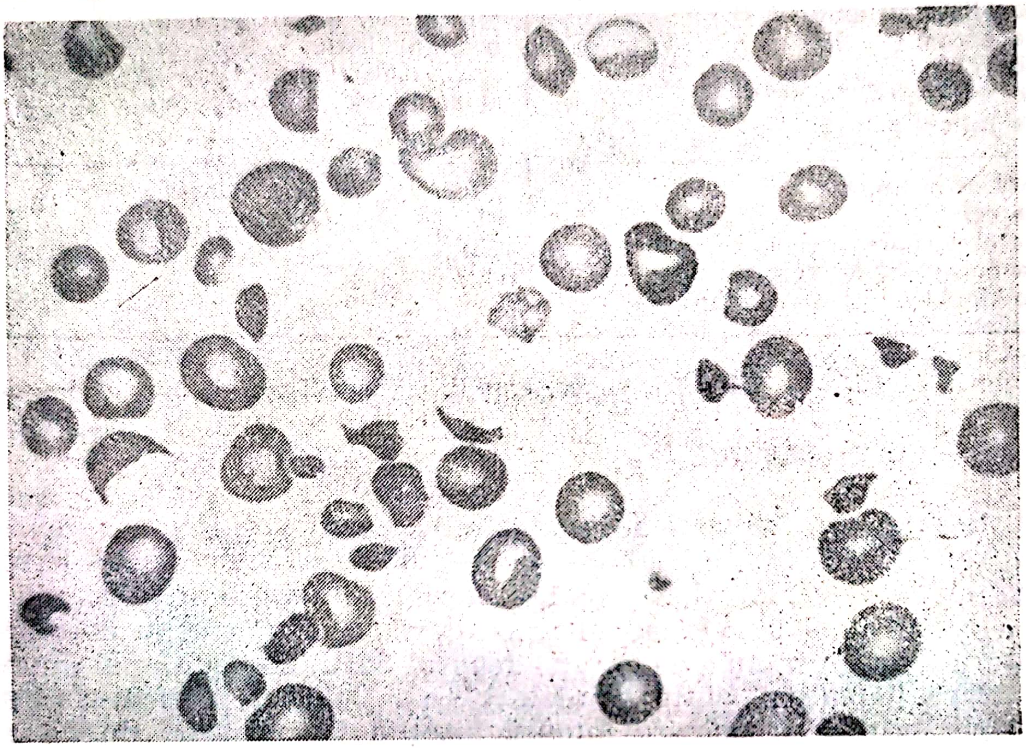


*Fig. 1.90.* Anomaliile morfologice ale eritrocitelor în sindromul hemolitic-uremic (schizocite, hematii „în coif", „în lance", „în coajă de ou", sferocite, acantocite).

### 1.14.3. MANIFESTĂRI CLINICO-BIOLOGICE (vezi tabelul 1.71)

*Tabelul 1.71*

**Studiul clinic al SHU**

- Faza prodromală (1—15 zile): BDA, infecţii respiratorii, imunizări profilactice ş.a.
- Debut (brutal)
- Perioada de stare

| *Clinic* | *Paraclinic* |
|---|---|
| paloare marcată<br>icter (15%)<br>hepatosplenomegalie<br>insuficienţă cardiacă (anemie + IRA) | anemie (scăderea Hb cu 50 % în 48 h)<br>hemoglobinemie → hemoglobinurie<br>bilirubinemie > (±)<br>modificări de morfologie eritrocitară<br>leucocitoză cu neutrofilie<br>reticulocitoză |
| sindrom hemoragic (2/3):<br>• peteşii<br>• echimoze<br>• HDS | trombocitopenie (inconstant)<br>semne de coagulare intravasculară (inconstant) |

*Tabelul 1.71* (continuare)

| *Clinic* | *Paraclinic* |
|---|---|
| semne de afectare renală<br>• oligurie/anurie<br>• edeme (± SN)<br>• HTA (46%)<br>• urini hipercrome, tulburi<br>• rinichi palpabil (±) | azotemie<br>proteinurie, hematurie, cilindrurie<br>hemoglobinurie<br>acidoză metabolică<br>hiponatremie, hipopotasemie |
| sindrom neurologic<br>• cefalee<br>• obnubilare, stupor, comă<br>• convulsii, hemipareze<br>• rigiditate de decerebrare | ex. F.O.<br>EEG<br>LCR = N |

Manifestări clinice asociate:
**febră,** dureri abdominale, vărsături, diaree, erupții, adenopatii etc.

### 1.14.3.1. DEBUTUL

Este precedat frecvent de o afecțiune acută febrilă care la sugar constă cel mai des într-o boală diareică acută însoțită ocazional de scaune sanguinolente și vărsături. La copil, prodromul infecțios îmbracă mai frecvent aspectul unei infecții acute respiratorii însoțită sau nu de diaree și vărsături. Într-un număr de cazuri, debutul SHU, succede unei imunizări profilactice (trivaccin, antipoliomielitic ș.a.). Debutul propriu-zis este în mod tipic brutal cu paloare intensă însoțită frecvent de dureri abdominale, vărsături, febră, oligurie.

### 1.14.3.2. PERIOADA DE STARE

Tabloul este dominat de trei categorii de manifestări, legate de anemia hemolitică, trombocitopenie și afectarea renală, la care în unele cazuri se adaugă un sindrom neurologic legat de hipertensiunea arterială și de modificările biologice pe care le antrenează insuficiența renală.

a) **Anemia hemolitică** se instalează brutal, este severă și are toate caracterele hemolizelor microangiopatice (tabelele 1.72 și 1.73) dintre care cel mai important este prezența de anomalii morfologice eritrocitare în frotiul de sînge periferic. În timp ce paloarea este intensă și constantă, icterul, hepatosplenomegalie sau insuficiența cardiacă (legată de anemie dar și de hipertensiunea arterială) sînt întîlnite cu o frecvență variabilă.

*Tabelul 1.72*

**Anemiile hemolitice microangiopatice**

| | |
|---|---|
| *Definiție* | Grup de anemii hemolitice dobîndite, extracorpusculare și neimunologice, realizate prin traumatism mecanic eritrocitar, determinat de traversarea unor vase mici (arteriole, capilare) lezate anatomic (microangiopatie). |

*Tabelul 1.72* (continuare)

*Forme etiologice*

- Purpura trombotică trombocitopenică (Moschowitz)
- Sindromul hemolitic uremic (Gasser, 1955)
- LES, PAN, sclerodermie, granulomatoza Wegener
- Boli renale: unele forme de GNA sau IRC
- HTA malignă (inclusiv eclampsia gravidica)
- CID (septicemii, stări de şoc cardiovascular, *purpură fulminans* etc.)
- Fenomen de rejet în transplantul de organe
- Chirurgia cardiacă: intervenţii corective, protezări valvulare
- Hemangiom gigant (Kassabach-Merrit)
- Neoplasme metastatice
- Ulcer gastric sîngerînd ş.a.

*Tabelul 1.73*

**Caracteristicile comune ale anemiilor hemolitice microangiopatice**

I. *Histopatologic*

- prezenţa microangiopatiei

II. *Hematologic*

- anemie hemolitică (parţial intravasculară, cu hemoglobinurie)
- prezenţa (secundar microangiopatiei) a alterărilor de morfologie eritrocitară în sîngele periferic (procentual peste valoarea normală de 1%), ca urmare a fragmentării eritrocitare:
  - totale: formare de schizocite
  - parţiale: formare de hematii „bizare“, „în coif“ (keratocite *burr cells*), „în lance“, „în coajă de ou“, sferocite, acantocite etc.
- reticulocitoză ± eritroblastază
- leucocitoză cu neutrofilie
- trombocitopenie
- medulograma: hiperplazia seriei eritroblastice şi megacariocitare
- semne de hemoliză intra- şi extravasculară:
  - bilirubina liberă crescută (±)
  - urobilinogen urinar crescut
  - hemoglobinemie cu hemoglobinurie
  - haptoglobina scăzută
  - hemosiderinurie crescută
- scurtarea duratei de viaţă a hematiilor transfuzate marcate (mecanism extracorpuscular al hemolizei)
- test Coombs negativ (hemoliza neimunologică)
- semne de coagulare intravasculară (±) localizată, secundară microangiopatiei.

b) **Sindromul hemoragic** este prezent în aproximativ 2/3 din cazuri şi se traduce prin peteşii, echimoze, sau hemoragie digestivă superioară. În prezenţa sindromului hemoragic, explorarea hemostazei evidenţiază fie trombocitopenie, fie semne de CID, fie ambele tipuri de anomalii.

c) **Semnele de afectare renală** sînt constante şi evoluează concomitent cu anemia şi sindromul hemoragic. Albuminuria, hematuria macroscopică (urmată de hematurie microscopică) şi hiperazotemia sînt practic constante. Oliguria sau anuria se întîlnesc în aproximativ 50% din cazuri (Gianantonio, Bouisson, Sharpstone ş.a.), dependent în mare măsură de volumul diurezei zilnice considerate ca prag pentru definirea oliguriei, în funcție de autor. Cum însă azotemia este constant crescută, formele fără oligoanurie corespund unor veritabile insuficiențe renale acute, cu debit urinar conservat. Hipertensiunea arterială, constituirea edemelor (însoțite uneori de toate semnele biologice ale unui sindrom nefrotic), ca și prezența unor rinichi mari, palpabili, sînt semne inconstante. Prezența hemoglobinuriei este dependentă de gradul hemolizei intravasculare. Acidoza metabolică însoțește constant insuficiența renală acută, avînd evoluție paralelă acesteia, ca și hiponatremia. O anomalie biologică, frecvent întîlnită, este hipopotasemia; aparent paradoxală, ținînd seama de insuficiența renală acută și prezența acidemiei metabolice, hipopotasemia constituie unul din semnele biologice de afectare tubulară renală, traducînd incapacitatea retroresorbției potasiului din ultrafiltratul glomerular. Cazurile caracterizate dimpotrivă prin hiperpotasemie, nu sînt însă excepționale și depind în esență de severitatea reducerii debitului urinar și mai ales de durata oligoanuriei.

d) **Sindromul neurologic** este raportat cu o frecvență variabilă în funcție de autor. Astfel, în experiența lui Mathieu, Gianantonio ș.a., sindromul neurologic a fost întîlnit cu o frecvență de 40—50% din cazuri, în timp ce Lieberman și Brain, îl consemnează mult mai rar. Semnele clinice neurologice (vezi tabelul 1.71), sînt legate de hipertensiunea arterială pe de o parte, iar pe de altă parte de anomaliile biologice pe care le antrenează insuficiența renală acută, în special hiponatremia, hipopotasemia și acidemia metabolică. Aceasta, spre deosebire de purpura trombotică trombocitopenică în care sindromul neurologic traduce extinderea leziunilor microangiopatice la numeroase alte organe în afara rinichiului și în special la nivelul creierului. Substratul anatomic al suferinței cerebrale în SHU, îl constituie edemul cerebral acut de cauză metabolică și/sau hipertensivă. Examenul fundului de ochi este o dovadă în acest sens, evidențiind staza vasculară și edemul papiloretinian. În afara eventualelor paroxisme convulsive, EEG evidențiază activitate electrică lentă, amplă, simetrică, ca semn de suferință cerebrală globală și nespecifică. Lichidul cefalorahidian este în mod caracteristic normal.

## 1.14.4. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL
## (vezi tabelul 1.74)

*Tabelul 1.74*

**Diagnosticul diferențial al SHU**

| *Elemente sugestive* | *Entități* | *Criterii diferențiale* |
|---|---|---|
| *1* | *2* | *3* |
| Febră, paloare, sindrom hemoragic | LAL | Debut acut. Absența poliadenopatiei și hepatosplenomegaliei. Sînge periferic normal la un examen anterior. Asocierea neobișnuită la debut cu IRA (exceptînd boala în curs de tratament = hiperuricemie) |

*Tabelul 1.74* (continuare)

| *1* | *2* | *3* |
|---|---|---|
| Aceeaşi | LAM (promielocitară) | Aceeaşi. Criterii de frecvenţă şi vîrstă. Caracterul mai puţin grav al sindromului hemoragic |
| Febră, paloare, erupţie (uneori purpurică) | Histiocitoza „X“ (Abt-Letterer-Siwe) | Debut brutal. Topografia şi caracterul erupţiei lipsesc. Absenţa leziunilor seboreice ale scalpului. Absenţa poliadenopatiei şi hepatosplenomegaliei |
| Febră, paloare, urini hipercrome | Anemie hemolitică cronică (criza acută de deglobulizare) | Copil anterior sănătos. Absenţa icterului. Absenţa hepatosplenomegaliei |
| Factor declanşant ? (copil anterior tratat). Debut brutal cu paloare, urini hipercrome (Hb-urie ?). Sindrom hemoragic (CID secundar hemolizei) | Deficit de G6PD (hemoliză acută intravasculară) | Sex feminin (transmitere x-linkată : boala interesează de regulă — nu exclusiv băieţii).<br>Absenţa icterului, prezenţa sindromului hemoragic şi IRA rămîn criterii de eliminare de importanţă secundară (asocierea poate fi, prezentă şi în deficitul de G6PD). Excluderea de certitudine s-a făcut ulterior (activitate normală a G6PD) |
| Febră, paloare (sugerînd o hemoliză septică). Sindrom hemoragic (trombocitopenie sau CID) | Septicemii | Absenţa febrei de tip septic. Absenţa unor localizări metastatice clinice evidente. Absenţa icterului şi hepatosplenomegaliei. Facultativ: absenţa şocului septic |
| Sindrom infecţios. Sindrom hemoragic, paloare (anemie) | *Purpura fulminans*:<br>● Sindrom Waterhouse-Friederichsen<br>● *Purpura fulminans* (Henoch) | Evoluţia bolii nu este supraacută în decursul a cîteva ore ca în sd. Waterhouse-Friederichsen. Erupţia purpurică şi echimotică nu este rapid extensivă şi nu are caracter necrotic. Absenţa lividităţilor şi a stării de şoc. Facultativ: absenţa semnelor meningeale |
| Sindrom hemoragic, paloare (anemie posthemoragică ±colaps). Sindrom infecţios (febră) legat de un posibil factor declanşant al CID şi IRA | CID | Absenţa unui factor declanşant evident (şoc, sepsis, leucemie ac. promielocitară, infecţii severe, hemangiom gigant, endocardită, pancreatită acută ş.a.). Absenţa altor tipuri de sîngerări (digestivă etc.). Absenţa semnelor de colaps, semnelor neurologice |

*Tabelul 1.74* (continuare)

| *1* | *2* | *3* |
|---|---|---|
| Febră, paloare, sindrom hemoragic, IRA | Purpura trombotică trombocitopenică Moschowitz | Vîrstă mică (PTT interesează adultul sau adolescentul). Absenţa manifestărilor neurologice (convulsii, paralizii, mişcări involuntare, reflexe vii etc.) |

Legendă : LAL = leucemie acută limfoblastică
LAM = leucemie acută mieloidă
G6PD = glucozo-6-fosfat dehidrogenaza
CID = coagulare intravasculară diseminată

## 1.14.5. TRATAMENT

### 1.14.5.1. APORTUL DE APĂ, ELECTROLIŢI ŞI CALORII

Cu unele particularităţi, se supune aceloraşi reguli ca în insuficienţa renală acută de alte etiologii. În funcţie de severitatea fiecărui caz în parte, aportul oral trebuie uneori abandonat, fiind necesară temporar, hidratarea pe cale parenterală. Aportul proteic va fi suprimat, sau diminuat în funcţie de severitatea hiperazotemiei. Restricţia de lichide se impune în formele oligoanurice. Rata lichidelor perfuzate trebuie să acopere pierderile insensibile (aproximativ 300—400 ml/$m^2$/zi sau 15—30 ml/kg/zi), la care se adaugă volumele de lichide corespunzătoare unor eventuale anomalii preexistente ale stării de hidratare, precum şi unor posibile pierderi ulterioare pe diferite căi (vărsături, diaree etc.).

În formele anurice şi hipertensive, cu risc de insuficienţă cardiacă, este avantajoasă cateterizarea unei vene („centrale") (cavă superioară pe cale jugulară, sau cavă inferioară, pe calea safenei interne). Pe această cale este posibilă stabilirea volumului lichidelor perfuzate, în aşa fel încît valorile presiunii venoase centrale (PVC) să se menţină în limite de siguranţă (4—8 cm $H_2O$). În plus, calea „centrală" de perfuzie endovenoasă permite administrarea glucozei hipertone (pînă la 30%), în scopul asigurării aportului caloric minim necesar, pentru întreruperea hipercatabolismului proteinelor endogene structurale, de natură să amplifice prin el însuşi hiperazotemia. Prezenţa semnelor de insuficienţă cardiacă congestivă legate de supraîncărcarea volemică în condiţii de anurie sau de hipertensiune arterială, constituie una din indicaţiile de dializă. Hiponatremia însoţeşte frecvent formele anurice şi hipertensive, recunoscînd ca mecanism de producere hemodiluţia, prin supraîncărcare lichidiană a întregului spaţiu extracelular, inclusiv vascular. Cum însă rezerva totală de sodiu a organismului în aceste condiţii este, dimpotrivă, crescută, modalitatea terapeutică de elecţie este şi în acest caz dializa. Aceasta îşi găseşte indicaţie în special în cazurile cu manifestări neurologice patente (comă, convulsii, în special). Administrarea sodiului (clorură de sodiu) nu constituie în acest caz decît o soluţie de necesitate, impusă de imposibilitatea dializei şi poate fi încercată atunci cînd natremia scade sub

120 mEq/l, antrenînd un sindrom neurologic sever. Hiponatremia moderată, ce nu atinge 130 mEq/l și care rămîne cel mai des asimptomatică, nu necesită administrare de sodiu în scop corectiv, ținînd seama de riscurile de insuficiență cardiacă pe care aceasta le implică, în condițiile incapacității renale de eliminare a sodiului. În cazul în care diureza se reia, hiponatremia poate fi corectată prin aport endovenos sau oral, ajustînd de asemenea manieră cantitățile de sodiu administrate, încît natremia să nu crească cu mai mult de 10 mEq/l/zi (risc major de „hipercorecție"). Concentrația soluției saline (ce urmează a fi administrată) va fi aleasă în funcție de volumul total al lichidelor perfuzate (vezi anterior), astfel încît să se evite hiperhidratarea (cîntărirea copilului de două ori pe zi în scopul ajustării volumelor de lichide perfuzate — este o măsură utilă, alături de urmărirea diurezei orare). Măsurarea diurezei orare, necesară în condiții tehnice, ideale, face necesară la sugar (vîrstă de elecție a SHU), fie utilizarea unor pungi colectoare adezive din plastic, fie cateterizarea vezicii urinare. În acest din urmă caz, sînt necesare măsuri riguroase de asepsie atît în momentul cateterizării, cît și pe toată durata menținerii sondei intravezicale (igienă riguroasă, manipulare aseptică, spălarea cateterului din 2 în 2 ore cu o soluție de neomicină, de exemplu).

În cele ce urmează este oferit un exemplu de calcul a cantității de sodiu ce trebuie administrată în scop corectiv, la un copil de 8 kg cu hiponatremie de 120 mEq/l.

Formula generală de calcul este :
(Natremia dorită—Natremia actuală) × G (kg) × 0,3 = mEq $Na^+$ necesari în care :

— natremia dorită : 130 mEq/l (este vizată creșterea natremiei cu cel mult 10 mEq/l, față de valoarea actuală de 120 mEq/l) ;

— G : greutatea (în kg) ;

— 0,3 : spațiul de difuziune al sodiului (în acest caz subestimat) în mod convențional, față de valoarea sa reală de aproximativ 0,6, adică 60%).

Aplicînd formula în cazul luat în exemplu, obținem : (130—120) × 8 × 0,3 = = 24 mEq $Na^+$ necesari.

Valoarea astfel calculată reprezintă cantitatea de sodiu care administrată în cazul dat, crește teoretic natremia cu 10 mEq/l. Evident, această cifră nu reprezintă decît un instantaneu corespunzător momentului în care s-a determinat natremia actuală. Cum însă cantitatea de sodiu astfel calculată urmează a fi perfuzată într-un interval de timp de ordinul orelor (de regulă în 24 de ore), este ușor de înțeles că natremia finală va depinde pe de o parte de aportul total de lichide raportat la eliminări (bilanțul lichidelor), precum și de eliminările de sodiu pe diferite căi (inclusiv urinară), în intervalul de timp respectiv.

Pentru aceste motive, urmărirea ionogramei urinare, ca și estimarea cantităților de sodiu pierdute pe alte căi devine necesară, pentru aprecierea cantităților suplimentare de sodiu ce vor trebui administrate, pentru obținerea unei corecții reale.

Hiperpotasemia deși mai puțin frecventă ca hipopotasemia, este potențial periculoasă și necesită urmărire biologică ritmică (ionogramă), eventual monitorizare ECG.

Valori ale potasemiei de 7,5—8 mEq/l, constituie o urgență maximă și reprezintă de asemenea una din principalele indicații de dializă (peritoneală sau hemodializă). Cînd aceasta nu este posibilă, se va administra calciu, bicarbonat de sodiu, insulină + glucoză hipertonă (1 unitate de insulină pentru fiecare 3 g glucoză cu precauția de urmărire a glicemiei), eventual Kayexalate : 1 g/kg p.o. sau în clismă (rășină schimbătoare de ioni, scade potasemia în decurs de cîteva ore cu aproximativ 1 mEq/l).

Hipopotasemia constituie în egală măsură o urgență metabolică făcînd necesară corecția promptă. Dacă condițiile de urmărire ale bolnavului sînt perfecte (ionogramă de mai multe ori pe zi, monitorizare ECG), se poate face corecția rapidă a hipopotasemiei, administrînd soluția de clorură de potasiu în ritm de 0,5 mEq/kg/oră, pînă la normalizarea valorilor sale. Administrarea de calciu în perfuzie vizează fie asigurarea necesarului zilnic (2 mEq/kg/zi), fie corectarea unei eventuale hipocalcemii (de altfel frecventă în SHU), ce poate fi clinic manifestă și care face necesară administrarea de calciu în doză de 1 g calciu metalic/$m^2$/zi (se va ține seama că 1 fiolă calciu gluconic 10%, de 10 ml, conține 89 mg calciu metalic). Cantitatea astfel calculată va fi administrată în ritm constant în 24 de ore.

Tamponarea acidozei metabolice cu bicarbonat de sodiu nu este în general recomandată decît la valori ale „excesului de baze" (BE) de sub minus 15 mEq/l sau la valori ale rezervei alcaline de sub 27 vol $CO_2$%. O modalitate preferabilă de corectare a acidozei metabolice o constituie dializa, ținînd seama de riscul de încărcare cu sodiu pe care le implică administrarea de bicarbonat. Cînd nu dispunem de un echipament Astrup și administrarea de bicarbonat se impune, se vor administra cantități de 3 mEq $CO_3H^-$ pe kg/administrare, putînd repeta în funcție de reapariția semnelor clinice de acidoză metabolică (hiperpnee în special). Principalele dezavantaje ale tamponării acidozei metabolice cu bicarbonat de sodiu constau în efectul pasager, riscul de tetanie și riscul de decompensare cardiacă.

### 1.14.5.2. TRATAMENTUL HTA

Hipertensiunea arterială va fi tratată sistematic și energic, ținînd seama de riscul insuficienței cardiace și manifestărilor de encefalopatie hipertensivă (în special convulsii).

- Dintre derivații de rezerpină este de preferat Raunervil-ul pe cale i.m. în doze inițiale de 0,02 mg/kg (maximum 1 mg ca doză totală).

Efectul se instalează în aproximativ 2 ore, este maxim după 4—6 ore și durează 10—12 ore. Hiposerpilul administrat pe cale orală în aceleași doze, are dezavantajul că acționează lent, efectul este modest și dependent de posologie ;

- Dintre derivații de hidralazină este preferabilă forma injectabilă i.v. sau i.m. (preparat comercial : Apresoline), în doze de 0,15 mg/kg/doză, fără a depăși 20 mg ca doză totală. Efectul se instalează rapid, în primele 15—20 minute, durata sa fiind însă scurtă (1—4 ore) ; doza totală pe 24 ore poate atinge 1,7—3,5 mg/kg (divizată în 4—6 administrări). Echivalentul oral (Hipopresol) este mai puțin maniabil și sigur ;
- Dintre derivații de metil-DOPA, preparatul Aldomet poate fi administrat atît pe cale i.v. (în perfuzie de 30—60 minute și în doze de 5—10 mg/kg), cît și *per os*, în doze de 10 mg/kg/zi, fracționat în 3—4 administrări, fără a depăși 250 mg/kg ca doză unică ;

- Guanetidina (Ismelin) în doze de 0,2 mg/kg în administrare unică pe zi pe cale orală, are dezavantajul instalării lente a efectului (24—48 ore), efectul maxim fiind atins în general, după 2—7 zile de tratament;
- Diazoxidul poate fi administrat în doză inițială de 4—5 mg/kg pe cale i.v. nedepășind 300 mg. Efectul este rapid și durează 6—12 ore. Deși experiența la copil este restrînsă, se pot administra la nevoie și alte antihipertensive (Propranolol, Clonidin, Prazosin, Minoxidil), cu respectarea riguroasă a posologiei recomandate de producător și adaptată la vîrsta și greutatea bolnavului.

### 1.14.5.3. FUROSEMIDUL

Își găsește una din indicațiile sale particulare în formele anurice ale SHU ca de altfel și în orice altă *insuficiență renală acută,* posologia formal permisă în aceste cazuri putînd merge pînă la 5—10 mg/kg/zi. Administrarea de Furosemid devine necesară în special în formele hipertensive, cu edeme și semne de supraîncărcare cardiovasculară.

### 1.14.5.4. ADMINISTRAREA DE MANITOL

Administrarea de manitol în perfuzie (1—2 g/kg/zi) este formal contraindicată în formele oligo-anurice; poate fi administrată cel mult o doză test inițială de 0,25—0,5 g/kg, sub controlul atent al diurezei orare; dacă diureza nu se reia, substanța rămîne cantonată în lichidele extracelulare ale organismului, implicînd prin aceasta un risc sever de supraîncărcare cardiovasculară (efect osmotic). În cazul în care diureza se reia, manitolul devine un mijloc depletiv celular valoros, recomandat în prezența sindromului neurologic.

### 1.14.5.5. TRANSFUZIA DE SÎNGE

Reprezintă unul din elementele de bază ale terapiei anemiei din SHU. Administrarea de sînge devine necesară la scăderi ale valorilor Hb sub 7 g/100 ml. Hiperpotasemia, ca și trombocitopenia, constituie indicații pentru administrarea de sînge proaspăt. Cantitatea totală de sînge necesar pentru corecția anemiei se calculează după formula cunoscută:

$$\text{Hb ideală (g/100 ml)} - \text{Hb actuală (g/100 ml)} \times \text{G (kg)} \times 6$$

Administrarea în perfuzie se va face în ritm lent, sub controlul repetat al valorilor tensiunii arteriale, urmărind evitarea supraîncărcării volemice. La nevoie, cantitatea calculată de sînge necesar, va fi fracționată în două-trei administrări în perfuzie (se va urmări să nu se depășească la o administrare 10—20 ml sînge/kg). În prezența hipertensiunii arteriale, a semnelor de supraîncărcare cardiovasculară transfuzia va fi temporizată dacă situația clinică o permite. Ori de cîte ori există posibilitatea, se va da preferință administrării de masă eritrocitară, caz în care formula anterioară devine:

$$\text{Hb ideală} - \text{Hb actuală} \times \text{G (kg)} \times 2$$

În prezența unui sindrom hemoragic cu manifestări severe (exemplu : hemoragie digestivă superioară, hemoragie subarahnoidiană ș.a.), ce pot fi uneori întîlnite cînd numărul de trombocite scade sub 50 000/mm$^3$, se poate administra fie sînge proaspăt, fie — de preferință — concentrate plachetare (plasmă trombocitară, ca preparat disponibil livrat la noi în țară de către centrele de hematologie). În acest din urmă caz, administrarea trebuie făcută în primele ore după recoltare. De cele mai multe ori, administrarea trebuie să fie repetată, efectul asupra creșterii numărului de trombocite fiind în general modest. Rezultate mult mai bune în astfel de cazuri, se obțin utilizînd „unități standard plachetare“ (USP) care conțin $500 \cdot 10^9$ plachete/1 l, sau „concentrate unitare plachetare“ (CUP), care conțin $400—600 \cdot 10^9$ plachete/300—400 ml, ambele preparate fiind administrate fie în stare proaspătă, fie după prealabilă congelare (conservare pe timp îndelungat).

Ca regulă generală, se va urmări sistematic hemograma chiar după corecția anemiei prin administrare de sînge, întrucît perpetuarea în timp a hemolizei, face deseori necesară repetarea transfuziei de mai multe ori.

### 1.14.5.6. TERAPIA ANTICOAGULANTĂ

Administrarea de heparină în sindromul hemolitic-uremic, introdusă de Hitzig (1964) rămîne încă și în prezent controversată. Teoretic, heparina se adresează procesului de coagulare intravasculară, ce însoțește microangiopatia renală. Deși opinia generală a autorilor pare favorabilă administrării de heparină în SHU, rezultatele clinice obținute de diferitele loturi de studiu sînt încă departe de a permite concluzii ferme. Desigur, o pondere însemnată în acest sens, o are foarte probabil lipsa de omogenitate a loturilor comunicate (sub aspectul vîrstei, gravității, momentului inițierii tratamentului, modalității de dozaj și urmărire etc.).

Astfel O'Brien reevaluînd dozele administrate de către diferiți autori pe loturile publicate în literatură, constată că acestea erau deseori inferioare acelora necesare pentru obținerea unei prelungiri semnificative a timpului de coagulare a sîngelui integral, sau pentru atingerea unor nivele satisfăcătoare la testul de neutralizare cu protamină sulfat.

S-ar putea, așa cum o afirmă M. C. Brain, ca unele dintre rezultatele nesatisfăcătoare ale terapiei cu heparină în SHU, să se datoreze subdozajului terapeutic, iar pe de altă parte însăși mecanismului patogenic al microangiopatiei renale (ponderii pe care o deține în acest mecanism patogenic, procesul de coagulare intravasculară). Se constată astfel, că formele de SHU cu răspuns favorabil la heparină, au cîteva caracteristici comune, între care cele mai importante sînt numărul mare de schizocite, hemoglobinemia și trombocitopenia.

Sub aspect practic, heparinoterapia în SHU trebuie să respecte, în esență, următoarele 3 exigențe : administrare cît mai precoce, posologie adecvată, durată suficientă a administrării.

Precocitatea administrării este un deziderat ușor de înțeles, dacă admitem că heparinoterapia nu are în fond alt obiectiv, decît acela de a întrerupe un ipotetic proces localizat intrarenal, de coagulare intravasculară. Evident, microtrombozele deja constituite, nu vor mai putea fi influențate prin administrare de heparină. Dozele de heparină adecvate se situează în medie între 800—1 200 u/kg/zi în primele 24—48 ore, 600—1 000 u/kg/zi în următoarele 2—3 zile, putînd reduce apoi progresiv, posologia în zilele următoare. Cel mai bun criteriu de conducere a heparinoterapiei în SHU pare a fi reprezentat de prelungirea timpului de coagulare Lee-White la 25—30 minute şi menţinerea sa, prin ajustarea dozelor, în aceste limite, pe toată durata tratamentului. În experienţa unor autori, timpul parţial de tromboplastină activat şi titrarea heparinei plasmatice cu protamină sulfat ar reprezenta modalităţi comparativ mai bune de monitorizare a heparinoterapiei în sindromul hemolitic-uremic.

În cazurile cu răspuns favorabil la tratament, diureza se reia într-un interval de 48—72 de ore. Administrarea de heparină trebuie continuată pînă în momentul stabilirii unei diureze adecvate, însoţită de revenirea în limite normale a ureei sanguine şi numărului de trombocite. În medie, durata heparinoterapiei se situează între 5—6 zile, din momentul iniţierii tratamentului.

Teoretic, modalitatea terapeutică ideală în SHU este reprezentată de administrarea de fibrinolitice, în scopul lizării microtrombilor arteriolocapilari deja constituiţi la nivel renal. Experienţa în acest sens la copil este încă fragmentară. Au fost utilizate asocieri de heparină cu streptochinază, urokinază, tromboclază, rezultatele fiind apreciate în general ca favorabile, cu excepţia unor posibile efecte toxice ale preparatelor fibrinolitice, ţinînd de gradul incomplet de purificare al acestora (febră, stare de şoc sau chiar insuficienţa renală acută). A fost de asemenea, utilizată, în cazuri izolate, asocierea heparină şi dipiridamol (ca antiagregant (plachetar), rezultatele comunicate finale de asemenea, apreciate ca bune.

#### 1.14.5.7. MODALITĂŢI TERAPEUTICE „EROICE"

Acestea sînt rezervate cazurilor cu evoluţie nefavorabilă sub tratament convenţional ; se poate menţiona *binefrectomia,* urmată de *dializă cronică* sau *transplant renal.*

*Dializa peritoneală şi hemodializa,* păstrează indicaţii precise în SHU, aşa cum s-a văzut deja anterior : hiperazotemie marcată, hiperkaliemie, acidoză metabolică severă în cazurile ce contraindică administrarea de bicarbonat ca substanţă tampon, forme anurice cu edeme şi semne de supraîncărcare cardiovasculară, forme cu manifestări neurologice severe.

*Corticoterapia, imunosupresoarele* (clorambucilul), perfuzia endovenoasă de novocaină, dextran ş.a., trebuie considerate ca mijloace terapeutice a căror ineficacitate a fost pe deplin stabilită.

### 1.14.6. EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Mortalitatea globală în faza acută de evoluţie a SHU a scăzut progresiv în decursul anilor, ca urmare a progreselor realizate în terapia nespecifică a acestor cazuri. Reducerea progresivă a cifrelor de mortalitate comunicate în literatură, poate fi urmărită în tabelul 1.75. În acelaşi tabel sînt de asemenea, înscrise posibilităţile evolutive la distanţă de episodul acut, precum şi principalii factori de prognostic nefavorabili.

*Tabelul 1.75*

**Evoluţie**

- Mortalitatea în faza acută

| | |
|---|---|
| Piel (1965): | — 48% |
| Bouison (1968): | — sugar 50%<br>— copil 75%<br>— ulterior 100% |
| Gianantonio (1978): | — 250 cazuri/10 ani<br>— 16% (pentru întreaga serie)<br>— 5% (pentru ultimele 100 cazuri) |
| Drummond-Kaplan (1979): | — 5% (global)<br>— 70% (formele familiale apărute la gemeni) |

- Evoluţia ulterioară la supravieţuitori:
  - Vindecare deplină (majoritatea cazurilor)
  - Vindecare cu sechele (10% cazuri)
    - — renale (majoritatea): HTA, azotemie
    - — neurologice (rare)
  - Evoluţie la IRC (după o remisiune iniţială, pasageră)
  - Reşute (după luni, ani), 30% din cazuri
- Factori de prognostic nefavorabil:
  - vîrsta >18 luni
  - forme familiale
  - gravitatea episodului iniţial
  - durata anemiei (necesar >6 transfuzii)
  - număr mare de schizocite
  - hemoglobinuria (hemoliza i.v.)
  - severitatea trombocitopeniei
  - asocierea manifestărilor neurologice
  - HTA persistentă
  - PBR (afectarea >50% din glomeruli)
  - mijloace inadecvate de tratament

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDERSON W. D., KISSANE J. M. — "Pathology", Seventh edition, The C. V. Mosby Co., Saint-Louis, 1977.
2. DRUMMOND K. N., KAPLAN B. S. — "Hemolytic—Uremic syndrome", p. 1 512, în: "Nelson Textbook of Pediatrics" by V. C. Vaughan, R. James McKay Jr., R. E. Behrman (editors), W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1979.
3. HERDMAN R. C., URIZAR R. E. — "Hemolytic—Uremic syndrome", p. 196, în: "Pediatric Nephrology" — Mitchell J. Rubin and T. Martin Barratt (editors), The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
4. LIEBERMAN E. — "The hemolytic—Uremic syndrome", p. 379 în: "Current Pediatric Therapy" by Sydney S. Gellis, Benjamin M. Kagan (editors), W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1976.
5. PEARSON A. H. — "Hemolytic—Uremic syndrome", p. 1 420, în: "Nelson Textbook of Pediatrics" by V. C. Vaughan, R. James McKay Jr., R. E. Behrman (editors), W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1979.
6. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Curs de hematologie şi oncologie pediatrică", p. 201, Litografia I.M.F., 1982.

## 1.15. TROMBOZA DE VENĂ RENALĂ

Tromboza de venă renală apare la copil fie în perioada de nou-născut și sugar, ca o complicație severă, amenințătoare de viață, în cadrul unor deshidratări acute sau la copii născuți din mame diabetice, fie la copil și adolescent, ca o complicație a unui sindrom nefrotic.

### 1.15.1. TROMBOZA DE VENĂ RENALĂ LA SUGAR

Tromboza de venă renală la sugar — și în special la nou-născut — deși rară, nu este excepțională. În literatură sînt comunicate peste 100 cazuri de tromboză de venă renală la nou-născut. De fapt, din toate cazurile cunoscute 60% se întîlnesc în prima lună de viață, iar 74% în primul an. Față de numărul total de examene anatomopatologice făcute la copii nou-născuți (studiu pe 4 000 de cazuri), tromboza de venă renală reprezintă 3,5‰, din care în 1/3 din cazuri este vorba de copii născuți din mame diabetice. Repartiția cazurilor pe sexe este egală. Tromboza de venă renală poate apărea în absența unor factori etiologici evidenți, dar cel mai des este întîlnită la copii născuți din mame diabetice, precum și într-o serie de circumstanțe cum sînt : deshidratarea acută, infecția septicemică, anomaliile renale congenitale, cardiopatiile congenitale cianogene. În 1/2 din cazuri tromboza este bilaterală. Prezența în unele cazuri a unor tromboze extrarenale, ca și trombocitopeniei, pune în discuție posibilitatea unei diateze hemoragice.

Din punct de vedere *anatomic,* se constată prezența unui (unor) rinichi mare, de culoare roșu închis și de consistență crescută. Parenchimul renal este friabil, hemoragic și necrotic (zone de infarctizare hemoragică). Prezența trombusului propriu-zisă se evidențiază la deschiderea lumenului venei (venelor) renale, acesta putîndu-se extinde pînă la nivelul venei cave inferioare. Alteori trombusul este situat în ramurile venoase intrarenale. Microscopic se constată prezența de trombi fibrinocelulari în venele din parenchimul renal, alături de zone de infarctizare hemoragică, care antrenează pierderea structurii histologice proprii (fig. 1.91, 1.92, 1.93).

*Elementele de ordin clinic* care concură la afirmarea diagnosticului sînt : debutul care de regulă este brutal, contextul evocator (deshidratare acută, sepsis etc.), apariția unei mase tumorale abdominale într-unul din flancuri (uneori bilateral) și prezența oliguriei cu hematurie la un sugar sau nou-născut cu „stare toxică“, însoțită de obicei de febră. Edemele, ca și hipertensiunea, de regulă sînt absente.

*Biologic* se constată hiperazotemie. Radiografia renală „pe gol“ poate evidenția o umbră renală de dimensiuni mari. Urografia poate fi recomandată în cazul în care starea de hidratare este normală. Rinichiul afectat apare „mut“ din punct de vedere funcțional. Dacă evoluția permite supraviețuirea, tumefacția renală inițială este urmată de atrofie și calcificare. În unele din aceste cazuri reluarea funcției renale este aparent completă.

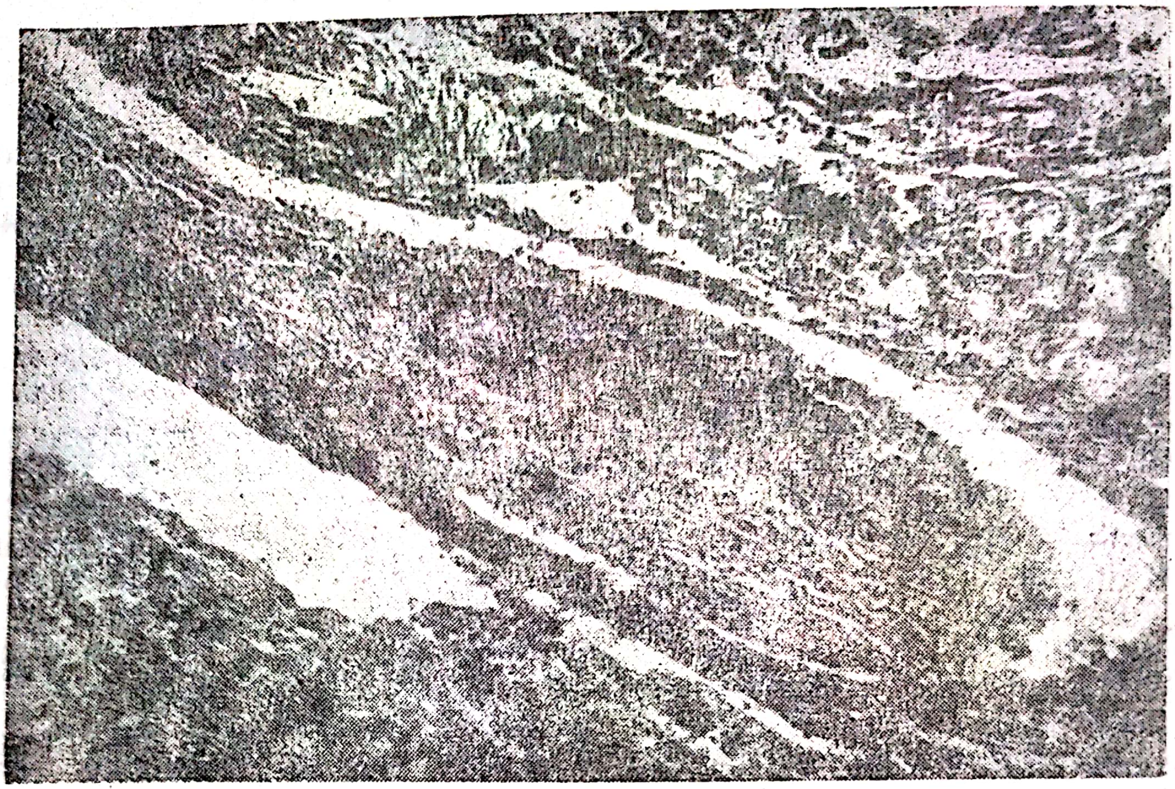


*Fig. 1.91.* Tromboza venei renale. Secţiune prin parenchimul renal ; coloraţie H.E. X 150. Într-o venă intrarenală este vizibil un tromb masiv, fibrinocelular. Zonele de parenchim adiacente prezintă un aspect de infarctizare hemoragică.

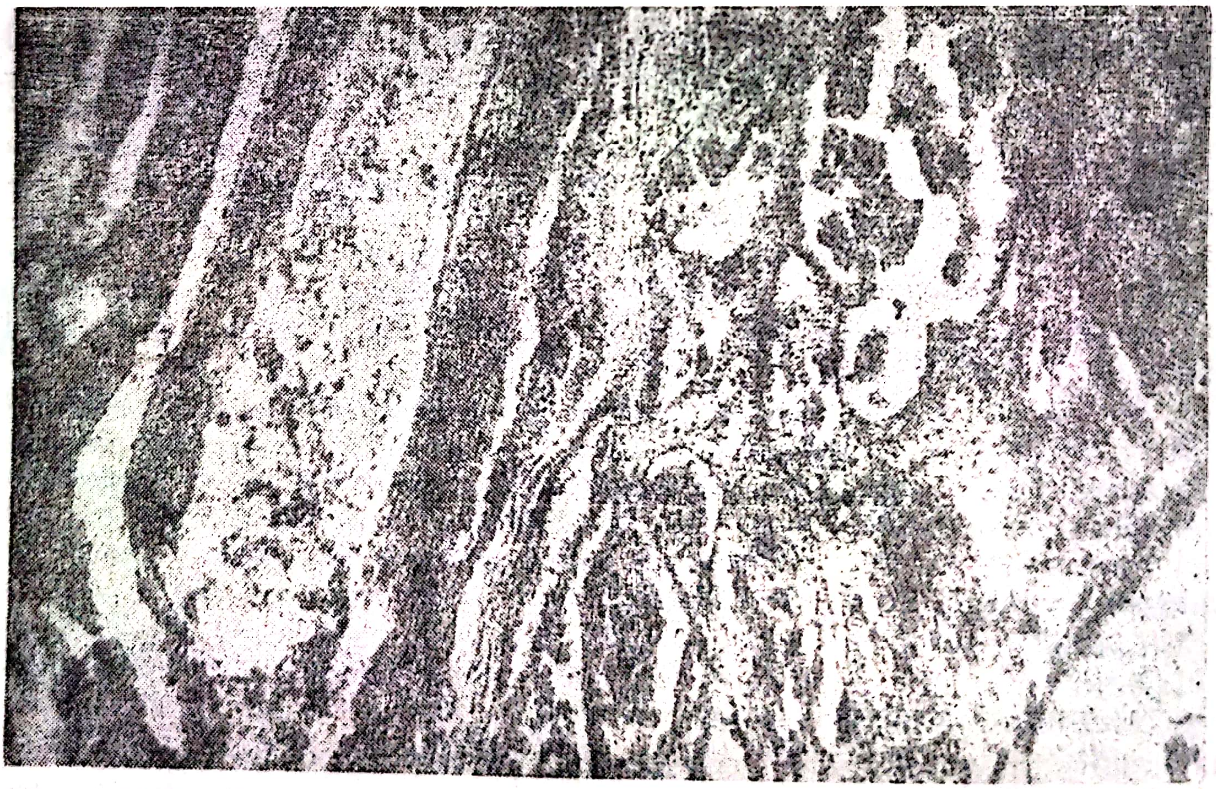


*Fig. 1.92.* Tromboza venei renale. Secţiune prin parenchimul renal ; coloraţie H.E. X 300. Într-o venă arcuată se observă un tromb care obstruează lumenul ; în stînga imaginii şi paralel cu traiectul venos, o arteră arcuită cu lumenul liber. În parenchimul adiacent, infarctizare hemoragică.

În cadrul *diagnosticului diferențial* vor trebui să fie eleminate alte cauze de oligurie sau anurie la nou-născut (cum sînt : insuficiența renală funcțională, necroza corticală bilaterală, tubulonecroza acută), alte cauze de oligurie sau anurie însoțite de rinichi mari uni- sau bilateral, cum sînt hidronefroza congenitală, rinichiul polichistic, tumora Wilms, precum și alte cauze de oligoanurie cu urini macroscopic hematurice și prezența de mase renale palpabile, în cadrul cărora intră, în afara trombozei de venă renală, vasodilatația renală întinsă, reversibilă, tromboza arterelor renale, hematomul retroperitoneal, hemoragia intrarenală.

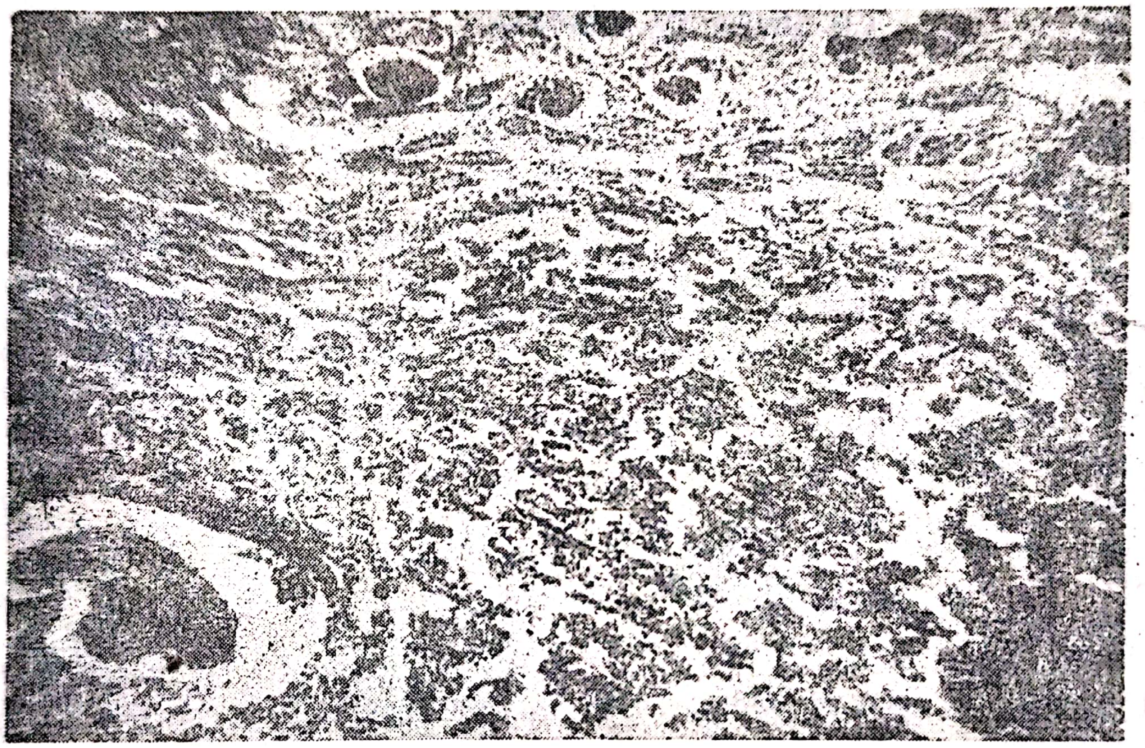


*Fig. 1.93.* Tromboza venei renale. Secțiune prin corticala renală, colorație H.E. X 150. Zonă centrală de infarctizare hemoragică cu pierderea aspectului structural propriu. La periferie, zone de parenchim rămas indemn, în care se disting glomerulii normali.

*Măsurile de tratament* au caracter de urgență, sînt medicale și chirurgicale și se adresează pe de o parte afecțiunii cauzale, iar pe de alta trombozei propriu-zise. Deși tromboza de venă renală poate fi considerată o urgență chirurgicală, tratamentul conservator pare a permite rezultatele cele mai bune. Mijloacele medicale de tratament cuprind în esență rehidratarea parenterală, tamponarea acidozei metabolice, heparinoterapia și măsuri specifice adresate insuficienței renale acute (limitarea aportului hidric, combaterea hiperpotasemiei, Furosemid în doze mari, dializă peritoneală, hemodializă etc.). Tratamentul chirurgical constă (în cazul intervenției precoce) în trombectomie sau nefrectomie (practicată sub tratament anticoagulant), unilaterală sau bilaterală (în acest din urmă caz urmată de transplant renal sau dializă cronică). Formele bilaterale sînt însă, de cele mai multe ori, fatale, depășind posibilitățile de tratament.

În cazul în care *evoluția* permite supraviețuirea, după un anumit interval de timp se poate dezvolta o hipertensiune arterială, care face necesară nefrectomia tardivă. În alte cazuri, după cîteva luni de evoluție apare o disfuncție tubulară tradusă prin proteinurie, glicozurie, hiperaminoacidurie, hiperfosfaturie, limitarea capacității de concentrare și acidifiere, acidoză metabolică, rahitism, malnutriție.

*Prognosticul* este grav, în special în formele bilaterale.

## 1.15.2. TROMBOZA DE VENĂ RENALĂ ASOCIATĂ CU SINDROM NEFROTIC

Tromboza de venă renală apare uneori ca o consecință a unui sindrom nefrotic (unii autori consideră relația de cauzalitate, inversă), posibil ca urmare a unor tulburări de coagulare ce au putut fi demonstrate în unele cazuri sau legat de administrarea de cortizon și/sau diuretice. De altfel, în unele din aceste cazuri se pun în evidență și tromboze extrarenale. Studiile histopatologice realizate în astfel de cazuri la copil, ca și la adult, evidențiază un număr de aspecte particulare, între care absența leziunilor glomerulare și (în imunofluorescență) aspect de boală de complexe imune, așa cum se poate vedea în glomerulonefrita membranoasă. Alți autori descriu ca leziuni glomerulare (în microscopie optică) tumefacția glomerulilor, capilare lărgite, îngroșarea membranei bazale glomerulare, prezența de leucocite polimorfonucleare „marginate“, la care se asociază leziuni de atrofie tubulară și fibroză interstițială. La copilul mare, constituirea unei tromboze de venă renală în cursul unui sindrom nefrotic se traduce deseori prin apariția unei lipse de răspuns la tratamentul steroid.

Rinichii sînt măriți de volum, inclusiv la radiografia făcută „pe gol“. Urografic se constată întîrzierea eliminării substanței de contrast. Diagnosticul se confirmă prin cavografie inferioară.

Tratamentul este încă insuficient precizat. Se recomandă asigurarea unei stări adecvate de hidratare, administrare de heparină și continuarea administrării de cortizon, dacă boala subiacentă o impune. Locul intervenției chirurgicale (trombectomie) nu este încă precizat.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ARION C., DRAGOMIR D., PIETRARU D., CARAMITRU D., PETRESCU A., POPESCU V. — „Tromboza venei renale la nou-născut“. *Pediatria*, 1981, *30*, 165.
2. BERNSTEIN J. — Renal abnormalities in the newborn, în : "Pediatrics", ed. a 14-a (sub red. L. H. Barnett), Appleton-Century-Crofts, New York, 1968, p. 1 347—1 349.
3. BROUGH A. J., ZULZER W. W. — "Renal vascular disease". *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1964, *11*, 533.
4. BROYER M., ALIZON M. — „Les urgences rénales chez le nouveau-né et le nourrisson“, *Rev. Prat.*, 1969, *19*, 4 243.

5. FLEURY J., DE MENIBUS C. H., EVREUX R., BOHN D. — „Sur les infarctus hemmoragiques du rein : guerissons spontanées", *Arch. franç. Pédiat.*, 1961, *18*, 331.
6. KARAFIN L., STEARNS T. M. — "Renal vein thrombosis in children", *J. Urol. (Baltimore)*, 1964, *92*, 91.
7. MILLER H. C., BENJAMIN J. A. — "Acute idiopathic renal vein thrombosis in infants", *Pediatrics*, 1962, *30*, 247.
8. ROYER P. — „Pathologie rénale du nouveau-né", în : „Nephrologie pédiatrique", ed. a 2-a (sub red. P. Royer, R. Habib, H. Mathieu, M. Broyer), Ed. Flammarion, Paris, 1975, p. 101—105.
9. STARK H. — "Renal vein thrombosis in infancy. Recovery without nephrectomy", *Amer. J. Dis. Child.*, 1964, *108*, 430.
10. VERHAGEN A. D., HAMILTON J. P., GENEL M. — "Renal vein thrombosis in infants", *Arch. Dis. Child.*, 1965, *40*, 214.

# 1.16. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ (IRA)

## 1.16.1. DEFINIȚIE

Insuficiența renală acută (IRA) este un sindrom clinico-biologic complex rezultat din întreruperea brutală și — în anumite limite — reversibilă a funcției renale.

*Criteriile de diagnostic* ale insuficienței renale acute (IRA) sînt :

a) oligo-anuria (diureză inferioară valorii minime normale : 180—240 ml/$m^2$/24 ore ;

b) tulburările hidroelectrolitice și ale echilibrului acidobazic (dintre care cele mai caracteristice sînt hiperkaliemia și acidoza metabolică) ;

c) alterarea excreției substanțelor azotate și ai altor cataboliți ai proteinelor, ce necesită epurare obligatorie renală (retenția de creatinină, acid uric, uree, fosfați și sulfați, în sîngele bolnavului).

## 1.16.2. ETIOLOGIE, CLASIFICARE ETIOLOGICĂ

După locul acțiunii factorilor etiologici se disting clasic următoarele tipuri de insuficiență renală acută.

### 1.16.2.1. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ „PRERENALĂ" Ⓐ

Mecanismul de producere al acesteia constă în realizarea unei hipotensiuni sistemice, cu scăderea irigației renale și întreruperea filtrării glomerulare. Cauzele care produc acest tip de insuficiență renală acută la copil sînt prezentate în tabelul 1.76.

### 1.16.2.2. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ DE CAUZE RENALE Ⓑ

Implică întreruperea funcționalității renale prin lezarea parenchimului. Numeroase posibilități de realizare etiologică sînt, de asemenea, prezentate în tabelul 1.76.

*Tabelul 1.76*

**Etiologia și clasificarea etiologică a insuficienței renale acute la copil**

| *Tipul de insuficiență renală acută* | *Modalitate de realizare* | *Cauze* |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Insuficiența renală acută de cauze „prerenale" | Hipotensiune sistemică → hipoirigație renală → presiune eficientă de filtrare ↓ în capilarele glomerulare → întreruperea filtrării glomerulare | Șocul hipovolemic:<br>— hemoragii<br>— deshidratare acută (în special extracelulară)<br>— arsuri (plasmoragie)<br>— obstrucții ale tractului gastrointestinal, peritonită (reducerea SEC prin „sechestrare" de LEC în spații parazitare)<br>Hipoxia severă (cauză de șoc neonatal)<br>Șocul infecțios (septicemii cu germeni Gram-negativi, de obicei)<br>Hipotensiune neurogenă (leziuni ale SNC, come endogene sau exogene) |
| | Perturbarea fluxului sanguin intrarenal (preglomerular de obicei) | Tromboza venelor sau tromboza/embolia arterelor renale<br>Insuficiența cardiacă severă |
| Insuficiența renală acută de cauze renale | Leziuni parenhimatoase severe, producînd scoaterea brutală din funcție a unui mare număr de nefroni funcționali | Sindromul hemolitic-uremic<br>Glomerulopatii severe (GNA postinfecțioasă, nefrita din purpura Henoch-Schönlein, GN membrano-proliferative, GN acute difuz proliferative sau proliferative extracapilare etc.)<br>Afecțiuni tubulointerstițiale produse de substanțe nefrotoxice*<br>Afecțiuni tubulointerstițiale acute de etiologie infecțioasă (pielonefritele acute severe)<br>Obstrucții ale nefronilor inferiori prin precipitare de Hb (hemolize intravasculare brutale), mioglobină (*crush syndrom*, distrucție musculară masivă), alți metaboliți endogeni (acid uric, bilirubină la nou născut) sau de substanțe exogene (cristale de sulfamidă) |
| Insuficiența renală acută de cauze „postrenale" | Creșterea rezistenței la flux în căile urinare cu întreruperea secundară a filtrării glomerulare | Obstrucția tractului urinar prin calculi, cheaguri de sînge<br>Obstrucție urinară joasă (subvezicală) brutală: calcul, corp străin, întreruperea brutală a continuității anatomice în traumatismele perineale severe etc.<br>Obstrucția stomei ureterale (în caz de ureterostomie pentru uropatie obstructivă) |

---

* *Substanțe nefrotoxice* (după R. W. Winters):

— Chimioterapice și antibiotice: meticilină, colistin, sulfamide, aminoglicozide, cefaloridină.

— Metale grele: Pb, Hg, As, Bi, Cd, Au, Ag, U.

— Solvenți organici: tetraclorura de carbon, cloroformul, metanolul, fenolul, toluenul, etilenglicolul.

— Alte substanțe: toxinele ciupercii *Amanita phalloides*, pesticide (organoclorurate), acidul oxalic, cantarida, KCl.

### 1.16.2.3. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ DE CAUZE „POSTRENALE"

Este realizată prin obstrucția căilor urinare, realizarea unei rezistențe crescute la flux și încetarea secundară a filtrării glomerulare. Cauzele sînt înfățișate în tabelul 1.76.

În clinică se mai utilizează și clasificarea bazată pe aspectul evolutiv și lezional în *insuficiența renală acută funcțională* (*„reversibilă"*) și *insuficiența renală acută organică* (*„ireversibilă"*).

Deși utilă în trecut, în absența unor date etiologice precise, este abandonată tot mai mult în prezent, datorită unor imperfecțiuni de definiție :

a) Exemplul clasic al insuficienței renale acute „funcționale", „reversibile" îl constituie șocul hipovolemic din deshidratările extracelulare severe. Se știe astăzi însă că ischemia renală prelungită din șocul hipovolemic produce leziuni caracteristice (*tubulorrhexis*, vezi histopatologia insuficienței renale acute) și că în funcție de gravitatea acestora, insuficiența renală acută realizată poate deveni ireversibilă.

b) În toate insuficiențele renale acute „organice", „ireversibile" (exemplul clasic — insuficiența renală acută produsă prin substanțe nefrotoxice) există un element funcțional deosebit de important : *shunt*-area sîngelui din teritoriul cortical în cel medular și vasoconstricția arteriolei renale aferente, care explică în bună măsură întreruperea funcționalității renale. Pe această constatare se bazează de altfel folosirea Furosemidului în doze mari ca măsură terapeutică în insuficiența renală acută „organică".

c) Cu mijloace terapeutice actuale (metodele moderne de reanimare și terapie intensivă, metodele de depurare extrarenală) multe din insuficiențele renale acute organice sînt în fapt reversibile.

## 1.16.3. MECANISME PATOGENICE

Întreruperea brutală a funcționalității renale (și mai exact fiziopatologic întreruperea filtrării glomerulare), care constituie caracteristica definitorie a insuficienței renale acute poate fi produsă prin mai multe mecanisme patogenice, în funcție de agenții etiologici.

### 1.16.3.1. ÎNTRERUPEREA „PRIMARĂ" A FILTRĂRII GLOMERULARE

În aceste cazuri (insuficiența renală acută de cauze prerenale, unele dintre cauzele renale : glomerulopatiile acute), agentul etiologic micșorează considerabil sau oprește filtrarea glomerulară. Întrucît funcția tubulară nu este afectată, nefronii lezați funcționează în condiții de dezechilibru glomerulo-tubular, reabsorbția proporțională a electroliților și apei este crescută, rezultatul final fiind oligo-anuria și incapacitatea rinichiului de a-și exercita funcția de depurare a mediului intern.

### 1.16.3.2. PERTURBAREA REABSORBȚIEI TUBULARE

În alte cazuri, agenții patogeni (de exemplu substanțele nefrotoxice) acționează primar la nivelul tubului renal, perturbînd reabsorbția ionică, și în special a ionului de $Na^+$ din ultrafiltratul glomerular. În consecință, o cantitate crescută de Na+ este prezentă în urina ce ajunge la nivelul tubului contort distal și este sesizată la nivelul *macula densa*. Prin mecanisme hormonale (implicarea secreției de renină-angiotensină) se produce *shunt*-area sîngelui din teritoriile corticale renale în cele medulare și vasoconstricția arteriolei renale aferente, avînd drept rezultat întreruperea „secundară" a filtrării glomerulare renale, oligoanuria și tot cortegiul de tulburări fiziopatologice caracteristice insuficienței renale acute.

În zonele de epiteliu și membrană bazală tubulară lezate, filtratul glomerular pătrunde în interstițiul renal, determină un edem interstițial accentuat, creșterea presiunii interstițiale renale, perturbînd și mai mult filtrarea glomerulară*.

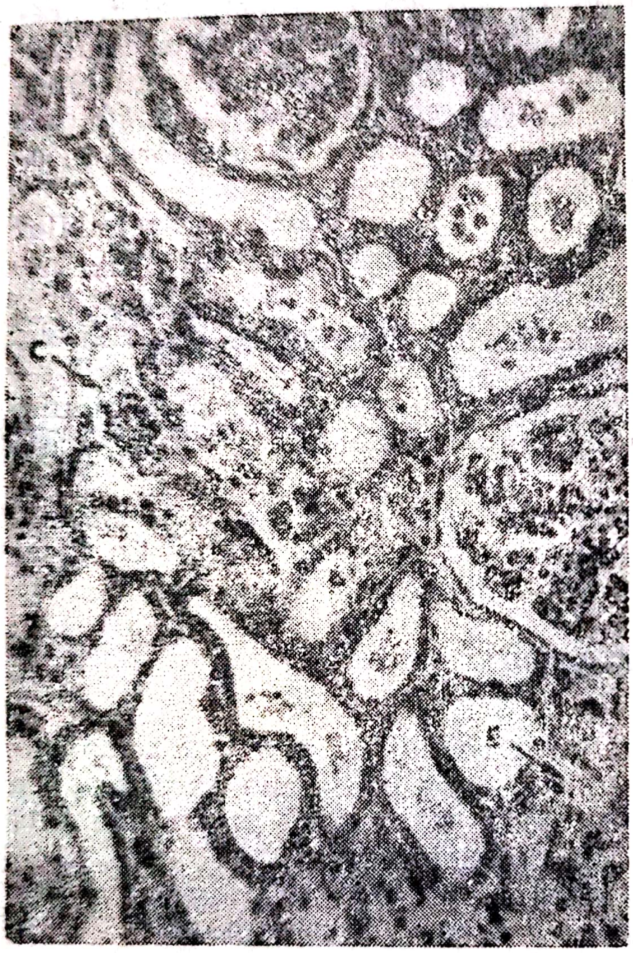


*Fig. 1.94.* Necroză tubulară renală (microscopie optică X 120). Se observă epiteliu tubular regenerativ, lumene tubulare dilatate, cilindri (C) și edem intertubular (E).

### 1.16.3.3. CREȘTEREA REZISTENȚEI LA FLUX ÎN CĂILE URINARE

Creșterea rezistenței la flux în căile urinare — realizată primar în insuficiența renală acută de cauze „postrenale" — duce la scăderea presiunii eficiente de filtrare sau la anularea acesteia, determinînd încetarea filtrării glomerulare și scoaterea din funcție a nefronilor.

## 1.16.4. HISTOPATOLOGIE

În cadrul leziunilor histopatologice în insuficiența renală acută se descriu mai multe tipuri de modificări :

### 1.16.4.1. MODIFICĂRI SPECIFICE

a) *Aspectul de „tubulorrhexis"* (necroză tubulară acută) (fig. 1.94) este caracterizat prin leziuni ale celulelor epiteliale (necroză, descuamație, modificări distrofice celulare) și distrugerea membranei bazale cu întreruperea continuității sale. Afectează diferite segmente ale unor nefroni, distribuția nefronilor lezați fiind, de asemenea, aleatorie. Se întîlnește în caz de ischemie renală și are o semnificație mai severă în ceea ce privește evoluția.

---

* Pe realitatea acestui edem interstițial renal în insuficiența renală acută, factor de accentuare a întreruperii filtrării glomerulare, se bazează metodele chirurgicale de tratament — decapsularea renală — care reușesc uneori să ducă la reluarea diurezei.

b) *Aspectul de „necroză nefrotoxică“* se înfățișează prin leziuni de diferite grade de severitate ale celulelor epiteliale și descuamarea lor, membrana bazală tubulară rămînînd intactă. Se întîlnește în special în cazul insuficienței renale acute prin substanțe toxice cu acțiune renală, deși poate fi realizat și de ischemia renală. Localizarea leziunii este în special în tubul contort proximal. (T.C.P.)

c) *Leziuni de necroză corticală sau papilară renală*, de *infarctizare hemoragică* (cauze prerenale), de *microangiopatie renală* (în nefropatiile glomerulare, însoțite de insuficiență renală acută).

#### 1.16.4.2. MODIFICĂRI NESPECIFICE

Sînt reprezentate de : diverse tipuri de glomerulite, nefrită interstițială, nefropatie obstructivă ± depunere de materiale patologice în rinichi, leziuni situate la distanță de rinichi pe tractul urinar etc.

În toate formele, se întîlnește, un aspect important de edem interstițial în rinichi, responsabil parțial de creșterea presiunii interstițiale și intranefronice, cu reducerea presiunii eficiente de filtrare.

### 1.16.5. FIZIOPATOLOGIE

Agenții cauzali ai insuficienței renale acute, prin intervenția mecanismelor patogenice descrise anterior, realizează *tulburarea fiziopatologică centrală : scoaterea brutală din funcție a nefronilor, unitățile funcționale renale* (tabelul 1.77).

*Tabelul 1.77*

**Fiziopatologia insuficienței renale acute**

*Manifestările clinice* în insuficiența renală acută sînt expresia :

a) Acțiunii agenților cauzali (ex. : modificările extrarenale determinate de substanțele nefrotoxice) ← Agenții cauzali

↓

b) Acțiunii factorilor „precipitanți“ (deshidratare acută, șoc etc.) ← Mecanisme patogenice

↓

Scoaterea brutală din funcție a nefronilor, unitățile funcționale renale

(Tulburarea fiziopatologică centrală)

↙ ↘

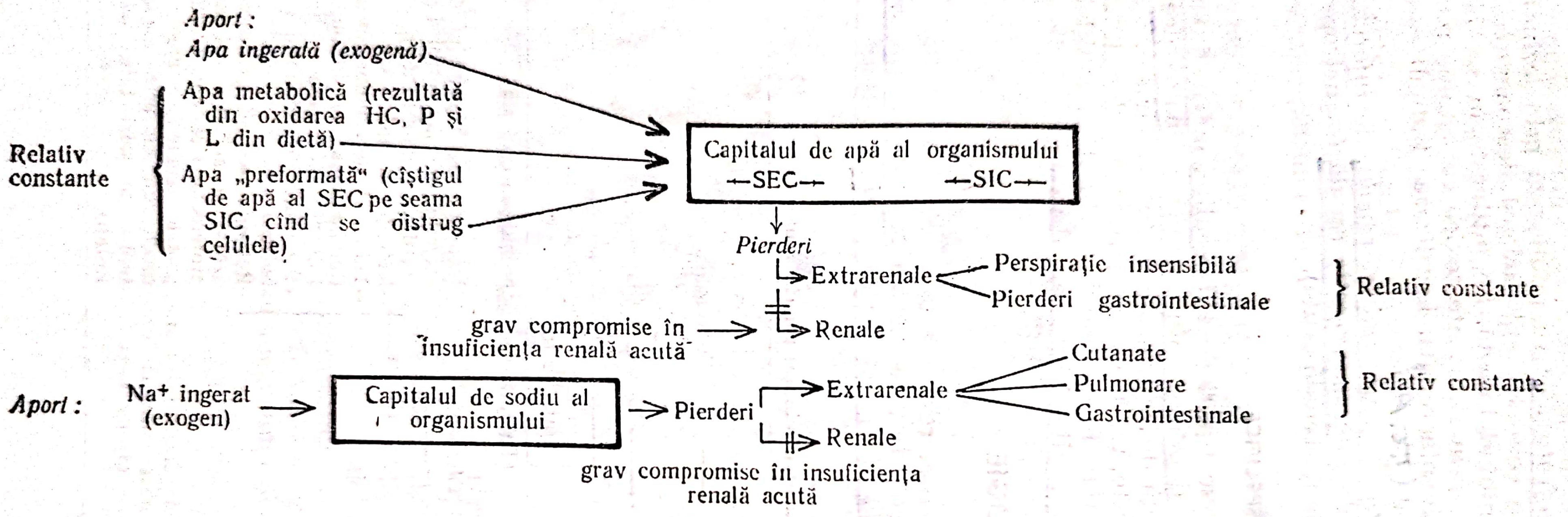
Oligoanuria — Incapacitatea rinichiului de a-și exercita rolul de control al homeostaziilor mediului intern

c) Perturbărilor biochimice caracteristice insuficienței renale acute ←

- →Retenția de apă și/sau
- →Tulburări ale echilibrului mineral (hiponatremie de diluție, hiperkaliemie, hipomagneziemie etc.)
- →Tulburări ale echilibrului acido-bazic
- →Retenția produșilor de catabolism azotat și ai altor cataboliți ai proteinelor (creșterea azotului neproteic sanguin, a ureei, creatininei, acidului uric sanguin, retenția de acizi tari, sulfați și fosfați)

*Tabelul 1.78*

**Echilibrul hidric și sodic în insuficiența renală acută**


Aport :
Apa ingerală (exogenă)
Relativ constante
Apa metabolică (rezultată din oxidarea HC, P și L din dietă)
Apa „preformată“ (cîștigul de apă al SEC pe seama SIC cînd se distrug celulele)
Capitalul de apă al organismului
SEC
SIC
Pierderi
Extrarenale
Perspirație insensibilă
Pierderi gastrointestinale
Relativ constante
grav compromise în insuficiența renală acută
Renale
Aport :
Na+ ingerat (exogen)
Capitalul de sodiu al organismului
Pierderi
Extrarenale
Cutanate
Pulmonare
Gastrointestinale
Relativ constante
Renale
grav compromise în insuficiența renală acută

*Consecințe clinice*

În insuficiența renală acută există o *tendință de retenție de apă și sodiu*, avînd ca urmare:
- creșterea SEC (edem interstițial, congestie circulatorie = supraîncărcare cardiovasculară)
- hiponatremie „de diluție“
- hipertensiune arterială
- edem pulmonar
- hidrotorax, ascită
- hiperhidratare a SIC în caz de hiponatremie severă (manifestări neurologice: convulsii, comă, semne de hipertensiune intracraniană)

*Consecințe terapeutice*

- Aportul de apă exogenă trebuie limitat la:
  - 30 ml/kg/24 ore la nou-născut
  - 36–42 ml/kg/24 ore la sugar și copilul mic
  - 12 ml/kg/24 ore la copilul mare și adult (R. W. Winters)
- Pînă ce bolnavul nu urinează sau dacă nu are deficit net de $Na^+$ (pierderi extrarenale crescute), nu se administrează $Na^+$.
- În caz de hiperhidratare cu hiponatremie de diluție, dializă peritoneală cu soluții hipertone.

În consecință se realizează cele două manifestări esențiale ale insuficienței renale acute :

a. oliguria ;

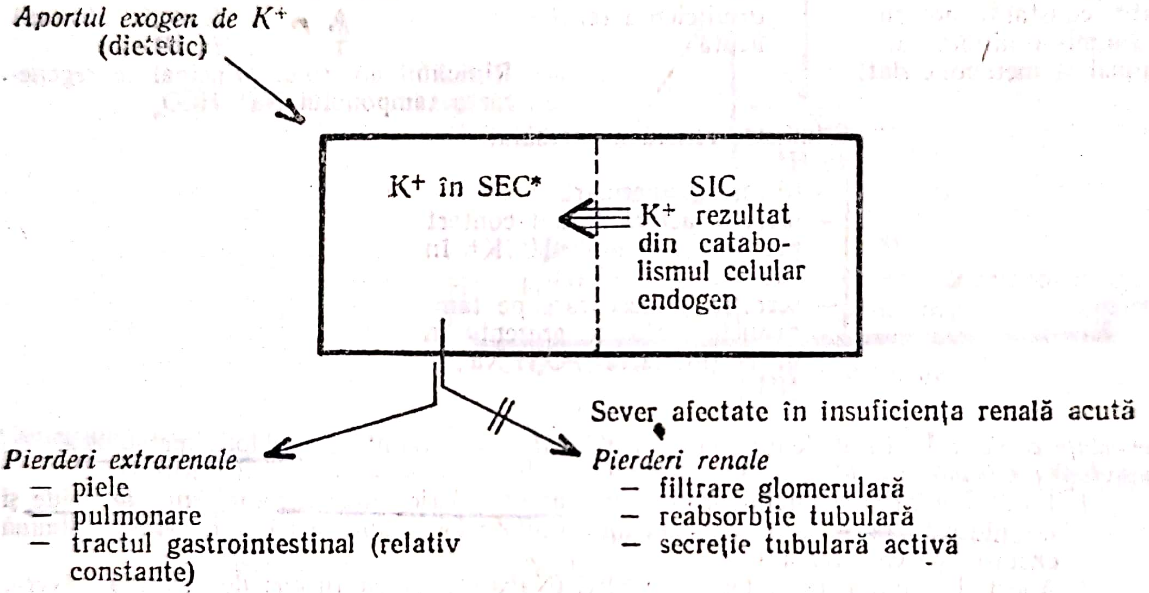
b. incapacitatea rinichiului de a-și exercita rolul de control al homeostaziilor mediului intern ; această incapacitate a rinichiului de a-și exercita funcțiile reglatorii în organism este explicația unei serii de tulburări fiziopatologice majore :

①— retenția de apă și sare (tabelul 1.78).

②— tulburări ale echilibrului mineral și în primul rînd hiperkaliemia (tabelul 1.79) ;

*Tabelul 1.79*

**Metabolismul potasiului în insuficiența renală acută (IRA)**


Aportul exogen de K+
(dietetic)
K+ în SEC*
SIC
K+ rezultat din catabolismul celular endogen
Sever afectate în insuficiența renală acută
Pierderi extrarenale
— piele
— pulmonare
— tractul gastrointestinal (relativ constante)
Pierderi renale
— filtrare glomerulară
— reabsorbție tubulară
— secreție tubulară activă

*Consecințe clinice :*

În insuficiența renală acută există tendință la hiperkaliemie prin :
- alterarea gravă a excreției renale
- treceri crescute de K+ din SIC în SEC (catabolism celular accentuat : traumatisme, hemoliză, infecții, hipoxie ; fugă crescută a K+ din celule ca urmare a acidozei metabolice).

Rata creșterii K+ în SEC la organismul anefric (R. W. Winters) :
- 0,2–0,3 mEq/kg/zi la nou-născut
- 0,6 mEq/kg/zi la adultul în *stress*
- la sugar și copilul mic : valori intermediare

*Consecințe terapeutice :*
- Aportul exogen de K+ este interzis pînă ce se reia diureza.
- Frînarea catabolismului proteic endogen (prin asigurarea unui aport caloric minim de 300 kcal/m²/24 h sub formă de glucide și lipide) este o măsură ce împiedică hiperkaliemia să se instaleze rapid.
- Corectarea acidozei metabolice, administrarea de insulină cu glucoză, reduc fuga de K+ din SIC în SEC, inversînd — temporar — acest schimb ionic.
- Ca măsură de urgență, toxicitatea concentrațiilor mari de K+ în SEC poate fi contracarată, la nivelul efectelor sale „periferice" asupra miocardului, prin efectele antagoniste ale ionului de Ca++ administrat extracelular.
- Singurele măsuri capabile să rezolve hiperkaliemia la bolnavul anuric sînt : creșterea eliminărilor de K+ în tractul gastrointestinal (rășinile schimbătoare de ioni) și depurarea extrarenală (dializa peritoneală și hemodializa)

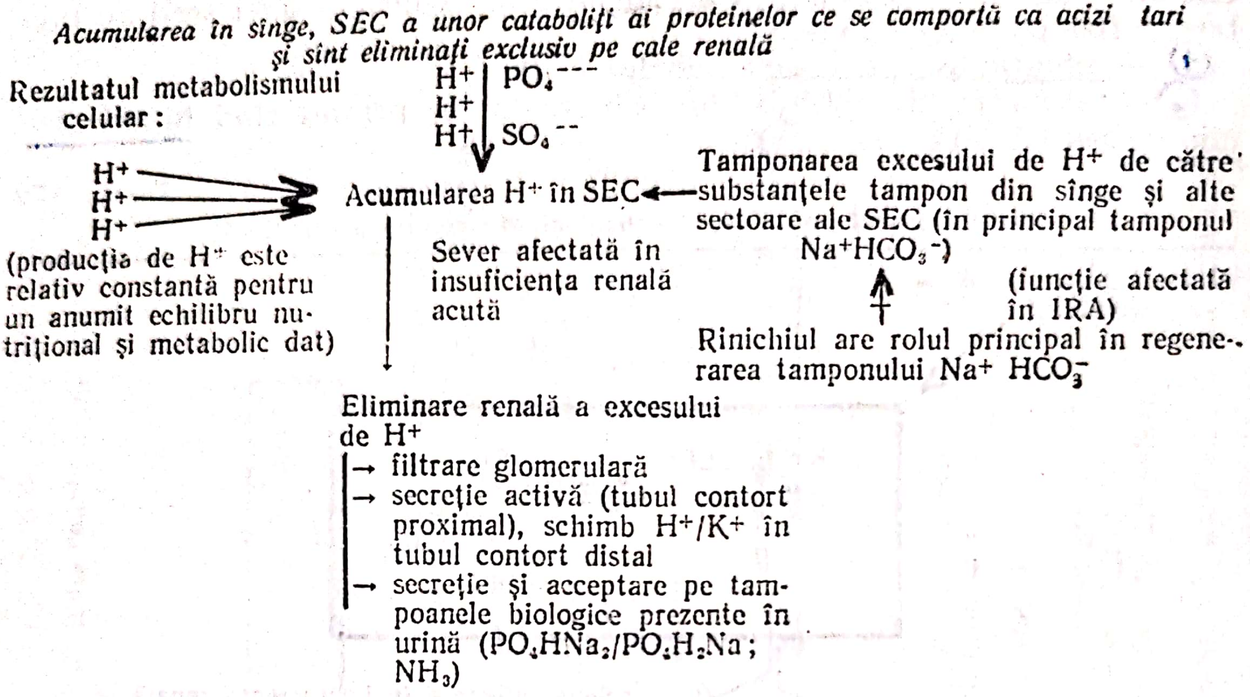
---

* Toxicitatea ionului K+ pentru organism este legată de concentrația sa în SEC.

— tulburările echilibrului acidobazic manifestate prin acidoză metabolică severă (tabelul 1.80) ;

Tabelul 1.80

**Echilibrul acidobazic în insuficienţa renală acută (IRA)**



*Acumularea în sînge, SEC a unor cataboliţi ai proteinelor ce se comportă ca acizi tari şi sînt eliminaţi exclusiv pe cale renală*

$H^+$ | $PO_4^{---}$
$H^+$
$H^+$ | $SO_4^{--}$

Rezultatul metabolismului celular:

$H^+$
$H^+$
$H^+$

(producţia de $H^+$ este relativ constantă pentru un anumit echilibru nutriţional şi metabolic dat)

Acumularea $H^+$ în SEC

Sever afectată în insuficienţa renală acută

Tamponarea excesului de $H^+$ de către substanţele tampon din sînge şi alte sectoare ale SEC (în principal tamponul $Na^+HCO_3^-$)

(funcţie afectată în IRA)

Rinichiul are rolul principal în regenerarea tamponului $Na^+ HCO_3^-$

Eliminare renală a excesului de $H^+$

→ filtrare glomerulară
→ secreţie activă (tubul contort proximal), schimb $H^+/K^+$ în tubul contort distal
→ secreţie şi acceptare pe tampoanele biologice prezente în urină ($PO_4HNa_2/PO_4H_2Na$; $NH_3$)

*Consecinţe clinice :* În insuficienţa renală acută există o tendinţă la acidoza metabolică.

*Consecinţe terapeutice :*

1. Limitarea catabolismului proteic prin aport caloric adecvat sub formă de lipide şi de hidrocarbonaţi (din catabolismul proteinelor rezultă acizi tari, care se elimină exclusiv pe cale renală)
2. Aport de tampoane biologice în SEC ($NaHCO_3$ numai în caz de acidoză severă, risc de supraîncărcare cu sodiu; THAM: efecte nedorite la sugar şi copil).
3. Folosirea metodelor de depurare extrarenală în caz de acidoză metabolică severă.

— retenţia produşilor de catabolism azotat (uree, creatinină, acid uric = creşterea azotului neproteic sanguin) şi ai altor cataboliţi ai proteinelor (retenţia de acizi tari, sulfaţi şi fosfaţi), înfăţişată în tabelul 1.81.

Aceste tulburări stau la baza manifestărilor clinice şi biologice în insuficienţa renală acută, indiferent de etiologie. Cunoaşterea lor aprofundată a permis stabilirea bazelor raţionale ale terapeuticii în insuficienţa renală acută.

## 1.16.6. TABLOU CLINIC ŞI BIOLOGIC

### 1.16.6.1. MANIFESTĂRI CLINICE

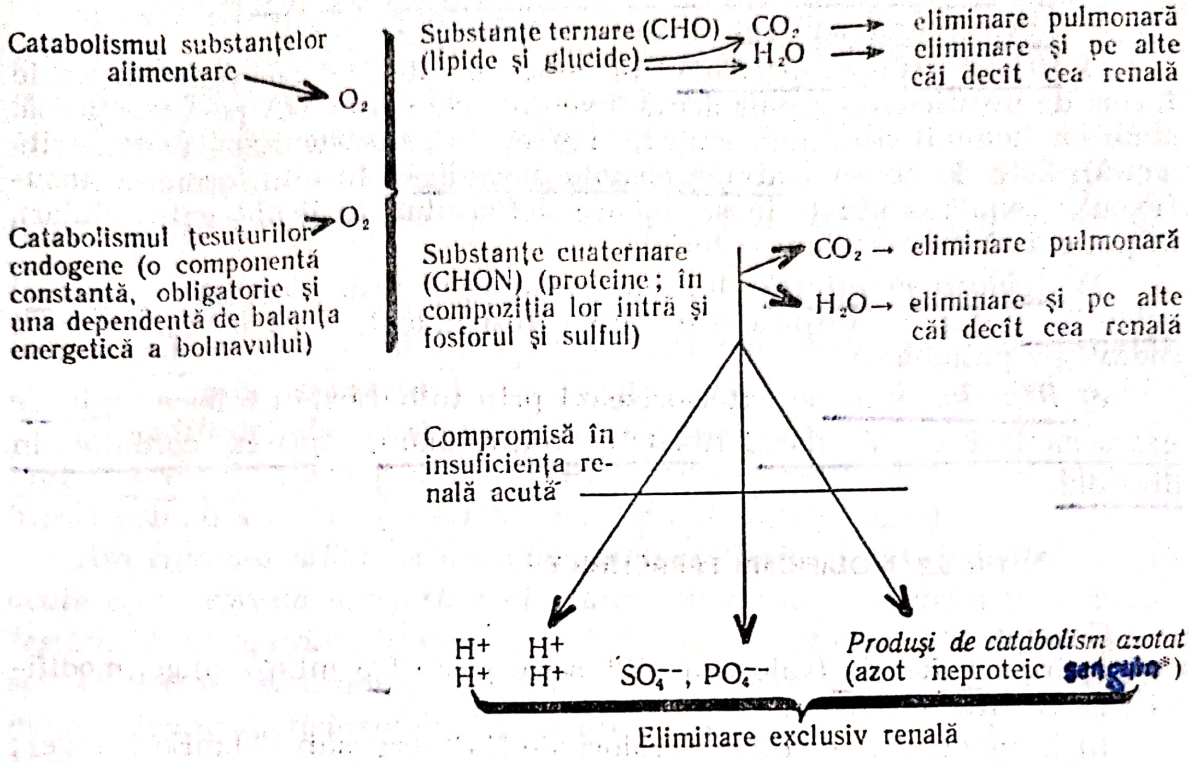
a) *Oligoanuria*: este o dată definitorie a insuficienţei renale acute, fiind constant prezentă în perioada de stare.

b) *Semnele de retenţie hidrosalină*. Se exprimă prin :

— creştere în greutate ;

Tabelul 1.81

### Retenția produșilor de catabolism azotat în insuficiența renală acută


Catabolismul substanțelor alimentare
$O_2$
Catabolismul țesuturilor endogene (o componentă constantă, obligatorie și una dependentă de balanța energetică a bolnavului)
$O_2$
Substanțe ternare (CHO) (lipide și glucide)
$CO_2$
$H_2O$
eliminare pulmonară
eliminare și pe alte căi decît cea renală
Substanțe cuaternare (CHON) (proteine; în compoziția lor intră și fosforul și sulful)
$CO_2$ → eliminare pulmonară
$H_2O$ → eliminare și pe alte căi decît cea renală
Compromisă în insuficiența renală acută
$H^+$ $H^+$
$H^+$ $H^+$
$SO_4^{--}$, $PO_4^{--}$
Produși de catabolism azotat (azot neproteic sanguin*)
Eliminare exclusiv renală

*Consecințe clinice :*

1. În insuficiența renală acută există o tendință constantă la retenție a produșilor de catabolism azotat.
2. Rata creșterii azotului ureic la bolnavul anefric (după R. W. Winters) :
   - nou-născut : 10 mg/100 ml ser/zi
   - adult : 17 mg/100 ml ser/zi
   - sugar și copilul mic : valori intermediare
3. Rata de producere a altor produși de catabolism ai proteinelor cu acumulare în insuficiența renală acută (eliminare exclusiv renală), după R. W. Winters :
   - raport $P/N_2$ : 55 mg P pentru 1 g de azot catabolizat ;
   - raport $Mg^{++}/N_2$ : 0,5 mEq/$Mg^{++}$ pentru 1 g de azot catabolizat.

*Consecințe terapeutice :*

1. Aportul exogen de proteine interzis.
2. Asigurarea unui minimum caloric (300—400 kcal/m²/zi) sub formă de lipide și glucide pentru a minimaliza catabolismul proteic endogen și, deci, rata de acumulare a produșilor de catabolism azotat (și a fosfaților, sulfaților, $Mg^{++}$ și $H^+$).
3. Sindromul de retenție azotată sever și/sau rapid constituit este o indicație de depurare extrarenală (dializă peritoneală, hemodializă).

---

* azot neproteic sanguin : creatinină, uree, acid uric și alți compuși mai puțin însemnați.

— edem interstițial (edeme faciale, ale trunchiului și periferice, infiltrarea țesutului subcutanat) ;

— congestie circulatorie (supraîncărcare cardiovasculară), turgescența venelor mari, hepatomegalie moale sensibilă la palpare, reflux hepatojugular, tahicardie, hipertensiune arterială, creșterea presiunii venoase centrale;

— hidrotorax, ascită, hidropericard, în formele severe;

— edem pulmonar acut, în formele severe.

c) *Hipertensiunea arterială*: prezența ei este mai frecventă în unele forme de insuficiență renală acută (exemplu cele din GNA postinfecțioasă, sindrom hemolitic-uremic, arsuri, nefropatii obstructive, pielonefrită acută). Este de obicei „mixtă" (sistolo-diastolică). În alte forme de insuficiență renală acută (cele secundare deficitului de lichid extracelular), inițial există hipotensiune arterială.

d) *Acidoza manifestă* clinic se recunoaște prin prezența polipneei acidotice (tahipnee inspiratorie, fără corespondent la examenul clinic și radiologic pulmonar).

e) *Hiperkaliemia* se exteriorizează prin tulburările cardiace: aritmie extrasistolică ventriculară, fibrilație ventriculară, oprirea cordului în diastolă.

### 1.16.6.2. MODIFICĂRI PARACLINICE

Constau în:

a) *hiperkaliemie* (valori ale $K^+$ seric peste 5,5 mEq/l sînge, modificări ECG caracteristice);

b) *hiponatremie de diluție* (valori ale $Na^+$ seric sub 130 mEq/l sînge);

c) *acidoză metabolică*, de obicei moderată sau severă, cu acidemie (pH act. $< 7{,}35$). Compensarea se face pe cale respiratorie ($pCO_2$ act. $< 35$ mm Hg, polipnee acidotică). Caracteristica esențială o constituie scăderea concentrației $NaHCO_3$ seric (BA $< 22$ mEq/l plasmă, $CO_2$ t sau RA scăzută, BT scăzute);

d) *creșterea concentrației serice a produșilor rezultați din catabolismul proteinelor* (creatinină sanguină, acid uric sanguin, uree sanguină, fosfați și sulfați sanguini, magneziemie);

e) *anemia*, constant întîlnită, este deseori urmarea hemodiluției (hematocrit↓, concentrația sanguină a ionilor de $Na^+$ și proteinele serice totale concomitent scăzute, semne clinice de retenție hidrosalină). Alteori este expresia acțiunii factorilor patogenici din insuficiența renală acută (hemolize posttransfuzie de sînge incompatibil, în infecții, arsuri, substanțe nefrotoxice, hemoragii etc.);

f) *hipocalcemia* este frecvent întîlnită;

g) *modificările examenului de urină* constau în:

— prezența unei albuminurii (discretă în insuficiența renală acută „funcțională", constantă și importantă în insuficiența renală acută „organică" — vezi tabelul 1.82;

— prezența de elemente patologice: eritrocite, leucocite, cilindri, celule tubulare descuamate, în special în insuficiența renală acută organică;

— modificări ale osmolarității urinare și ale concentrației $Na^+$ urinar, ale eliminării urinare a ureei (vezi diagnosticul diferențial al insuficienței renale acute);

h) *alte modificări hematologice și biochimice* constant întîlnite în insuficiența renală acută sînt: hiperleucocitoza, trombocitopenia, scăderea toleranței la hidrocarbonate, hiperlipemie;

i) *modificări radiologice* în insuficiența renală acută:

— radiografia cardiopulmonară completează semnele de retenție hidrosalină și supraîncărcare cardiovasculară (cardiomegalie, stază pulmonară, hidrotorax);

— radiografia renală fără substanță de contrast poate evidenția: calculi radioopaci, rinichi mici scleroși, rinichi mari uni- sau bilateral, atrăgînd atenția asupra unei cauze renale de insuficiență renală acută;

j) *modificări ale examenului fundului de ochi,* ce sînt expresia edemului cerebral: stază papilară, stază venoasă retiniană sau se datoresc hipertensiunii arteriale (arteriopatie retiniană hipertensivă).

*Așa cum s-a arătat și anterior, tabloul clinic al insuficienței renale acute este expresia asocierii mai multor tipuri de tulburări: a) manifestările bolii cauzale; b) manifestări datorite factorilor „precipitanți“:* șoc, septicemie, sindrom de deshidratare acută etc.; c) *manifestări exprimînd tulburările fiziopatologice esențiale în insuficiența renală acută:* oligoanurie, sindromul de retenție hidrosalină, congestia circulatorie, aritmia cardiacă (hiperkaliemie), tahipneea (ca rezultat al acidozei metabolice), tulburări de conștiență (obnubilare, comă) etc.

## 1.16.7. DIAGNOSTIC

### 1.16.7.1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe criteriile de diagnostic expuse la definiția bolii.

### 1.16.7.2. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Comportă două aspecte mai importante:

*a)* diferențierea retenției de urină de insuficiența renală acută se bazează pe palparea vezicii urinare destinse și pe evidențierea la cateterismul vezical sau puncția suprapubiană — a urinei în vezică;

*b)* diferențierea între insuficiența renală acută de cauze prerenale („funcțională“, „reversibilă“) de insuficiența renală acută de cauze renale („organică“, „ireversibilă“).

Elementele pe baza cărora se face diferențierea sînt prezentate în tabelul 1.82.

**Elemente de diagnostic diferențial între insuficiența renală acută de cauză prerenală**

| Tipul de insuficiență renală acută / Elemente de diferențiere | *Starea de hidratare* | *Circulația periferică* | *TA* | *Diureza* |
|---|---|---|---|---|
| *Insuficiența renală acută „prerenală"* *(„funcțională")* | SDA | Șoc hipovolemic | ↓ | Oligurie |
| *Insuficiența renală acută de cauză renală* *(„organică")* | Retenție hidrosalină (edeme) | Supraîncărcare cardiovasculară | N sau de obicei ↑ | Anurie de obicei |

* *Proba terapeutică* (după K. N. Drummond, Ch. Varga) constă în :

În caz că există deschidratare acută și șoc hipovolemic, se combate inițial
20 ml/kg în interval de 60 de minute, sau o soluție hidroelectrolitică lipsită de K+ :
administrate rapid în interval de 30—60 min.).

Dacă diureza nu se reia, se corectează în următoarele 4—6 ore deficitele

După restaurarea a cca 25% din deficitul calculat, dacă diureza nu reapare,

În momentul corectării deficitelor, în cazul neapariției diurezei se administrează
perfuzie endovenoasă, sau Furosemid, 1 mg/kg i.v.

Răspunsul pozitiv constă în creșterea fluxului urinar cu 6—10 ml/kg în interval

În caz de stare de hidratare bună inițial, sau dacă există inițial edeme, HTA,
kg/i.v.

*Contraindicațiile :*

— probei cu Manitol : insuficiența cardiacă, supraîncărcarea cardiovasculară.

— probei cu Furosemid : existența hipovolemiei necorectate.

## 1.16.8. ETAPE (FAZE) EVOLUTIVE

În evoluția unei insuficiențe renale acute se descriu următoarele stadii :

### 1.16.8.1. FAZA ANURICĂ

În care există pericol de hiponatremie („intoxicație cu apă"), hiperkaliemie, supraîncărcare cardiovasculară, fenomene neurologice (edem cerebral acut). Durata ei este variabilă, în funcție de etiologia și severitatea insuficienței renale acute, de la cîteva zile la cîteva săptămîni. Decesul survine în cursul acestui stadiu, fie ca urmare a infecțiilor intercurente, fie ca urmare a uneia din complicațiile majore evolutive descrise mai sus. În caz de evoluție favorabilă, aceasta este anunțată de reluarea diurezei.

Tabelul 1.82

**(„funcţională“, „reversibilă“) şi insuficienţa renală acută de cauză renală („organică“)**

| *Modificările examenului de urină* | | | | | *Concentraţia $Na^+$ urinar* | *Raport uree urinară / uree sanguină* | *Răspuns la proba terapeutică** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Densitate urinară* | *pH* | *Proteinurie* | *Elemente inflamatorii (Hematii şi leucocite)* | *Cilindri* | | | |
| >1 025 (hiperosmolaritate) | ↓ (sub 5,5) | ± → + | ± | + (hialini) | <20 mEq/l | Normal >10/1 | + |
| <1 025 (hipo- sau izostenurie) | ↑ (deşi există acidoză sistemică) | ++ ↓ +++ | ++ | ++ (hialini şi celulari) | >50 mEq/l | Sub 10/1 | — |

→ şocul (soluţii macromoleculare — Dextran, serumalbumină umană — în doze de glucoză 5%, Na+ şi Cl— 5 mEq la 100 ml lichide perfuzate, în cantităţi de 450 ml/m²,

→ hidroelectrolitice şi ale echilibrului acidobazic, conform calculului.
este indicată cateterizarea vezicii urinare.
o doză test de Manitol sol. 20%, 0,2 g/kg într-o perioadă de 20—30 minute, în

→ de 4 ore (1,5—2,5 ml/kg/oră).
congestie circulatorie se administrează numai furosemid în doză test de 1 mg/

### 1.16.8.2. FAZA DE RELUARE A DIUREZEI

Treptat se instalează diureza, starea generală se ameliorează, starea de hidratare se apropie de normal, tulburările electrolitice, ale echilibrului acidobazic, hipertensiunea arterială regresează treptat.

### 1.16.8.3. FAZA DE CONVALESCENŢĂ

Este caracterizată de obicei prin poliurie, hipoosmolaritate a urinei, capacitate renală de concentrare deficitară. Această fază durează zile sau săptămîni.

*Complicaţiile* sînt : pericol de deshidratare ① în caz de aport hidric exogen inadecvat, pierderi mari urinare de sodiu ② (de obicei proporţionale cu retenţia anterioară ; există totuşi risc de sărăcire a capitalului sodic al organismului), hipokaliemie (realizarea unor stări de depleţie potasică prin pierderi urinare crescute). ③

Revenirea la normal a funcționalității renale se testează prin reducerea progresivă a aporturilor orale de apă și electroliți, pentru a vedea în ce măsură funcția tubulară este capabilă să asigure „economisirea" apei și electroliților.

Vindecarea se poate produce cu *restitutio ad integrum* sau cu sechelă (limitarea funcționalității renale).

## 1.16.9. TRATAMENT

### 1.16.9.1. MĂSURI DE TRATAMENT CONSERVATOR

Indiferent de etiologia insuficienței renale acute, odată instalată perioada oligo-anurică se trece la un ansamblu de măsuri destinat a combate perturbările metabolice caracteristice perioadei de stare, îndepărtării riscului complicațiilor amenințătoare de viață și asigurării supraviețuirii pînă ce diureza se reia.

Măsurile de tratament conservator constau în :

a) *Măsurarea zilnică a greutății corporale* ; un aport exogen de lichide adecvat se socotește cînd bolnavul scade zilnic în greutate cu 100—150 g.

b) *Asigurarea necesarului zilnic de apă* (250 ml/$m^2$/zi ; la sugar : 20—40 ml/kg/zi) sub formă de soluție glucozată, administrată în perfuzie. Se practică un bilanț strict al lichidelor perfuzate și eliminate.

c) *Asigurarea necesarului caloric și de hidrocarbonate* pentru scăderea catabolismului proteic endogen. Necesarul caloric minim este de 300 K calorii/$m^2$/24 ore și se asigură sub formă de glucide (soluție glucozată) și lipide (Lipofundin). Necesarul minim de hidrocarbonate este 100 g glucide/$m^2$/zi. Pentru a putea administra această cantitate de hidrocarbonate în volumul de lichide indicat a fi perfuzat, sînt indicate soluții de glucoză 10—30%, ceea ce necesită cateterizarea unei vene profunde, cu debit sanguin mare și folosirea profilactică a heparinei. Dacă toleranța gastrică o permite, aportul oral poate conține hidrocarbonate (glucoză, fructoză) și lipide.

d) *Pentru asigurarea echilibrului nutrițional* este indicată perfuzarea de soluții de aminoacizi esențiali cu conținut scăzut de sodiu (de tip Aminosteril) și adaos de fructoză hipertonă sau glucoză hipertonă, care permit menținerea unei stări anabolice, frenarea retenției azotate și a hiperkaliemiei, ameliorînd șansele de supraviețuire în faza acută a bolii. Este indicată și administrarea necesarului de vitamine parenteral.

e) Pînă în momentul reluării diurezei sau dacă bolnavul nu are un deficit de $Na^+$ clar prin pierderi extrarenale crescute, nu se administrează $Na^+$, $Cl^-$, $K^+$. Eventualele hiponatremii survenite în absența unor pierderi definite se corectează prin restricția lichidelor administrate (hiponatremie de diluție)*.

f) Gradele moderate de *acidoză metabolică* se corectează prin combaterea hipercatabolismului proteic (tratamentul șocului, hipoxiei, infecțiilor concomitente, organizarea unui aport caloric adecvat). Acidoza metabolică severă se tratează cu $NaHCO_3$ 3—5 mEq/kg, cantități ce cresc teoretic pH-ul cu 0,1—0,3 u. De notat însă următoarele:

— folosirea $NaHCO_3$ înseamnă încărcare cu sodiu: pericol de supraîncărcare cardiovasculară și edem pulmonar;

— soluția de $NaHCO_3$ reprezintă o încărcare osmotică mare (numai pentru sodiu, soluția 8,4% conține 890 mEq/l, ceea ce înseamnă necesitatea administrării diluate cu soluție glucozată izotonă în proporție 1 : 4—1 : 2 (concentrație finală a $Na^+$: 250—400 mEq/l). 1/2 din cantitate se administrează în 2—4 ore, restul în 12—24 ore.

Pentru corectarea acidozei metabolice mai poate fi folosit THAM-ul, soluție 0,6 M în glucoză izotonă (pH ajustat = 8,85) în doză de 10 ml/kg, în perfuzie endovenoasă. Efectele nefavorabile sînt însă însemnate la copil: risc de hipoglicemie și de deprimare respiratorie severă.

g) *Hipocalcemia*, complicație frecventă în insuficiența renală acută, precipitată uneori de corectarea acidozei, este prevenită prin administrarea necesarului zilnic de $Ca^{++}$ (1—2 mEq/kg, sub formă de soluție de gluconat de Ca 10% în perfuzie). Manifestările de hipocalcemie necesită administrarea a 1 $g/m^2$ calciu metal sub formă de gluconat de calciu, intravenos, sub control ECG.

h) *Tratamentul hiperkaliemiei.* În cursul insuficienței renale acute evoluția kaliemiei este monitorizată prin înregistrări ECG și determinări seriate ale ionogramei sanguine. Măsurile terapeutice trebuie instituite îndată ce se observă clinic existența aritmiei (extrasistole ventriculare) sau se notează ECG semne tipice de hiperkaliemie (complex QRS lărgit, segment ST subdenivelat, undă T ascuțită, înaltă, simetrică, extrasistole ventriculare, bloc A-V, dispariția undei P, aritmii ventriculare și/sau fibrilație ventriculară). Niveluri serice ale $K^+$ peste 7 mEq/l constituie indicație de terapie de urgență.

---

* Dacă hiponatremia este severă ($Na^+$ seric sub 120 mEq/l) și se însoțește de fenomene neurologice severe (convulsii hiponatremice și comă) este indicată corecția sa prin administrarea de NaCl parenteral.

De obicei se procedează astfel (B. S. Kaplan și K. N. Drummond):

— se socotește valoarea spațiului extracelular egală cu 0,6 din greutatea corporală (ex.: copil de 20 kg; SEC = 20 × 0,6 = 12 l apă extracelulară);

— se calculează deficitul de $Na^+$ pe litru de lichid extracelular (concentrația ideală normală a $Na^+$: 135—140 mEq/l — concentrația actuală a $Na^+$);

— se stabilește cantitatea totală de ioni de sodiu necesară corecției înmulțind deficitul de $Na^+$ pe litru de lichid extracelular cu valoarea spațiului extracelular calculat anterior;

— se folosește soluția de NaCl 3%; fiecare ml conține $Na^+$ 0,5 mEq/l;

— dat fiind riscul supraîncărcării osmolare și cu sodiu, se administrează 1/2 din cantitatea totală de ioni de sodiu necesară, inițial, într-un interval de 30—120 minute, în perfuzie endovenoasă.

Riscurile acestei corecții sînt:

— supraîncărcare cu $Na^+$, care la bolnavul anuric rămîne în spațiul extracelular;

— supraîncărcarea osmolară (este contraindicată supraîncărcarea osmolară rapidă) și volemică, ce pot precipita insuficiența cardiacă sau determină hipertensiunea arterială.

În ordinea rapidității cu care intră în acțiune, în tratamentul de urgență al hiperkaliemiei în insuficiența renală acută sînt indicate următoarele măsuri terapeutice :

1. — injectarea i.v. de gluconat de calciu sol. 10%, 0,5 ml/kg, lent (2—4 min.), sub controlul activității cardiace (monitorizare ECG). Efectul este tranzitoriu și se bazează pe contracararea efectelor periferice (asupra miocardului îndeosebi) ale $K^+$ prin ionul de $Ca^{++}$. Se poate repeta ;

2. — injectarea i.v. de $NaHCO_3$ sol. 8,4%, 2,5 mEq/kg, diluat în soluție de glucoză 5% (sau administrarea în p.e.v. ; risc de supraîncărcare cardiovasculară). Se bazează pe transferul $K^+$ din SEC în SIC sub efectul alcalinizării. Efectul este foarte rapid, dar tranzitoriu. Nu se recomandă repetarea ;

3 — injectarea a 1 ml/kg din soluția de glucoză 50% (sau 1,6 ml/kg soluție de glucoză 30%) pentru a crește glicemia la cca 250 mg%. Sub acțiunea secreției de insulină endogenă, glucoza împreună cu $K^+$ pătrund în celulă din SEC, obținîndu-se scăderea nivelelor kaliemiei. Se continuă apoi perfuzarea e.v. de soluție de glucoză 30% în dozele recomandate la terapia lichidiană a insuficienței renale acute. Efectul de scădere a kaliemiei se notează în interval de 1—2 ore ;

4 — dacă după 1—2 ore hiperkaliemia persistă la nivele periculoase, după monitorizarea nivelelor glicemiei (valorile trebuie să fie în jur de 200 mg%) se poate da o singură priză de insulină i.v., 1 u/kg, pentru a întări fenomenul descris mai sus.

5 În caz că nivelurile $K^+$ seric sînt mai mici de 7 mEq/l, dar peste 5,5 mEq/l și ECG nu arată modificări alarmante, este indicată administrarea de rășini schimbătoare de ioni (*sodium polystyrene sulfonate*, Kayexalate, 1 g p.o. sau în clismă sub formă de soluție 20—30% în apă ; dacă nivelurile kaliemiei nu scad sub 6 mEq/l în 2—3 ore se poate repeta doza). Rășinile schimbătoare de ioni pot fi folosite și în cursul schemei de tratament de urgență, prima administrare fiind concomitentă cu inițierea măsurilor de urgență.

6 Dacă valorile $K^+$ seric rămîn peste 6,5 mEq/l, în ciuda terapiei schimbătoare de ioni, trebuie avută în vedere dializa peritoneală sau hemodializa.

i) *Tratamentul hipertensiunii arteriale*. Hipertensiunea arterială în insuficiența renală acută este strîns legată de retenția de sare și apă și de expansiunea SEC. Formele medii de hipertensiune arterială se tratează folosind hidralazina, i.m. sau i.v. (preparatul Apresoline®, în doze de 0,3—0,5 mg/kg pînă la maximum 10—20 mg/doză, la intervale de 20 min. dacă este necesar (nu mai mult de 3 doze). Doza de întreținere este de 0,1—0,3 mg/kg/24 ore i.m. sau p.o. în 3 prize.

În formele mai severe sau în caz de absență a răspunsului la hidralazină este indicată alfa-metil Dopa (Aldomet®) în doză de 10—20 mg/kg, administrată i.v. lent, diluată în glucoză 5%, în interval de 5—10 minute. Doza se poate repeta în interval de 6—8 ore. Se poate folosi și Diazoxid, 5—10 mg/kg, i.v.

Prevenirea hipertensiunii arteriale în insuficiența renală acută se face și prin administrarea transfuziilor, cînd este necesar, prin tehnica de exsanguinotransfuzie. Copiii cu insuficiență renală acută au o complianță vasculară scăzută, încît expansiuni volemice de mică importanță pot precipita apariția de HTA severă și convulsii.

Tratamentul de durată folosește hidralazina sau Aldomet p.o. În cazurile de HTA severă, ireductibilă sub tratamentul medicamentos și în prezența concomitentă a semnelor de expandare a SEC, este indicată dializa peritoneală sau hemodializa.

j) *Tratamentul anemiei concomitente insuficienței renale acute.* Hematocritul trebuie menținut la valori de 25—30%. Cînd valorile sale sînt sub nivelurile critice, este indicată perfuzia de masă eritrocitară, în doze mici : 2,5 ml/kg, i.v., lent, repetată zilnic la nevoie. O altă tehnică prevede folosirea de exanguinotransfuzii : administrarea i.v. lentă a 10 ml/kg masă eritrocitară pentru 10 ml/kg sînge extras duce la creșterea Hb cu cca 2,5 g %.

k) *Tratamentul insuficienței cardiace.* În faza anurică a insuficienței renale acute pot apare manifestări de insuficiență cardiacă. Ele au multiple explicații, fiind legate de supraîncărcarea cardiovasculară, efectele deprimante asupra eficienței miocardice exercitate de hiperkaliemie, acidoza metabolică (și în special de fluctuațiile rapide ale pH-ului mediului extracelular). Corectarea acestora previne apariția manifestărilor cardiace severe. În cazul apariției lor, sînt indicate : sîngerarea, poziția semișezîndă, administrarea de oxigen și agenți antispumanți, dializa peritoneală cu soluții hipertone (pentru scăderea volemiei și combaterea hiperkaliemiei și acidozei metabolice severe). Digitala este greu de manipulat și există un risc crescut de intoxicație digitalică în insuficiența renală acută.

l) *Tratamentul manifestărilor neurologice.* Sindromul neurologic în insuficiența renală acută constă în tulburări ale conștienței (obnubilare pînă la comă) și convulsii în formele severe. Semnele neurologice au o evoluție rapidă și imprevizibilă. Sînt legate în special de hiperhidratarea extra- și intracelulară.

Tratamentul manifestărilor convulsivante constă în :

— corectarea tranzitorie a stării de hipoosmolaritate (glucoză 50%, 1 ml/kg, i.v., Manitol 0,5 g/kg în soluție 20%, în perfuzie endovenoasă, ultimul avînd un efect ceva mai prelungit). Terapia osmolară are risc de precipitare a insuficienței cardiace în insuficiență renală acută ;

— administrarea de anticonvulsivante : diazepam i.v. în dozele obișnuite anticonvulsivante ;

— în formele severe, cu hiponatremie importantă ($Na^+$ sub 120 mEq/l sînge) este indicată dializa peritoneală de urgență, executată cu soluții hipertone, singura în măsură să controleze manifestările neurologice severe*.

m) *Tratamentul și evoluția bolnavului cu insuficiență renală acută în faza oligoanurică* trebuie strict monitorizate (tabelul 1.83).

---

* În acest caz, nivelurile ureei sanguine nu trebuie să scadă cu mai mult de 30 mg% în fiecare oră, existînd altfel riscul unei intoxicații cu apă severă la nivelul SNC.

*Tabelul 1.83*

**Monitorizarea bolnavului cu insuficiență renală acută (modificat după K. N. Drummond) (10)**

1. Practicarea cateterismului vezical inițial (studiul tractului urinar inferior, îndepărtarea posibilității unei retenții acute de urină)
2. Monitorizarea greutății corporale și a semnelor care traduc starea de hidratare* (turgor, starea mucoaselor și tegumentelor, elasticitate cutanată, edeme, semne de supraîncărcare cardiovasculară, PVC etc.)
3. Tensiunea arterială*
4. Proba terapeutică cu Manitol și/sau Furosemid
5. Colectarea urinei pe 24 de ore* (sînt indicate în special metodele externe de colectare, de evitat cateterismul vezical prelungit, risc crescut de ITU): volum/24 ore, osmolaritate sau densitate urinară, excreția produșilor de catabolism proteic în urină, pierderi electrolitice în urină, examenul sumar de urină, studii bacteriologice
6. Grup sanguin, Rh
7. Hematocrit*, număr de hematii, hemoglobină, număr de leucocite, formulă leucocitară, frotiu de sînge periferic (eritrocite fragmentate în sindromul hemolitic-uremic)
8. ECG*
9. Ionograma sanguină* ($Na^+$, $K^+$, $Cl^-$, $HCO_3^-$, $Ca^{++}$, $Mg^{++}$)
10. Astrup
11. Dozarea în sînge a produșilor de catabolism proteic (creatinină, acid uric sanguin, uree sanguină = azot neproteic sanguin; fosfați, sulfați)
12. Examen de fund de ochi (repetat în caz de expansiune a SEC, prezența de semne neurologice: comă, convulsii)
13. Hemocultură
14. Radiografie cardiotoracică
15. Teste pentru CID (TS, TC, trombocite, timp de protrombină, timp parțial de tromboplastină, timp de generare a tromboplastinei, studiul FSF calitativ sau cantitativ, eventual dozări de factori II, V, VII, X)
16. ASLO, $\beta_1$-C-globulina (C seric), proteinele sanguine totale (PST), electroforeza proteinelor serice, proteina C reactivă
17. Radiografie renală simplă (calculi radioopaci, rinichi măriți de volum, rinichi mici, atrofici, contur neregulat)
18. Studii urologice: cistoscopie, cristografie
19. Nefroscintigrama } dacă anuria persistă (după ce șocul și supraîncărcarea cardiovasculară au trecut)
20. Urografie endovenoasă }
21. Puncție biopsie renală
22. Probe funcționale renale (FSR sau FPR, FGR, Ff, $Tm_{glu}$, $Tm_{PAH}$, $Tm_{H_2O}$, proba de concentrație și diluție) în faza de convalescență.

---

* Se repetă la intervale mici (6—12 ore, chiar mai frecvent la nevoie) în perioada de stare.

### 1.16.9.2. MĂSURI TERAPEUTICE ACTIVE ÎN PERIOADA DE STARE (FAZA OLIGOANURICĂ)

Intrate mai recent în arsenalul terapeutic al insuficienței renale acute, măsurile de tratament activ constau în:

a) *Măsuri de depurare extrarenală* (dializa peritoneală, mai ușor de executat la copii și hemodializa). Indicațiile măsurilor de depurare extrarenală, după R. W. Winters și colab., sînt înfățișate în tabelul 1.84.

b) *Măsuri de tratament chirurgical*, cu indicații restrînse (în tromboza venelor renale sau decapsularea renală în cazul unor insuficiențe renale acute, în care există important edem interstițial renal).

*Tabelul 1.84*

**Indicaţiile de dializă peritoneală (sau hemodializă) în insuficienţa renală acută la copil (după R. W. Winters şi colab.)**

1. Hiperkaliemie (valori ale $K^+$ seric $>7$ mEq/l care nu răspund adecvat la terapia de urgenţa, valori de 6,5–7 mEq/l care nu răspund la terapia orală cu răşini schimbătoare de ioni).
2. Acidoză metabolică ($NaHCO_3$ plasmatic — BA — $<10$ mEq/l, care nu poate fi corectat prin administrarea parenterală de $NaHCO_3$).
3. Hiperexpansiunea SEC cu dezvoltarea HTA, insuficienţei cardiace şi/sau edemului pulmonar acut la un bolnav cu oligurie severă.
4. Tulburări neurologice severe (comă + convulsii, care nu răspund la terapia adecvată).
5. Hiperfosfatemie şi hipocalcemie (care nu răspund la substanţele ce leagă fosforul în tubul digestiv, tip Amphogel (R) sau Basogel (R) şi administrarea de $Ca^{++}$ i.v.).
6. Sindrom de retenţie azotată important (azot neproteic sanguin $>200$ mg%) sau cu evoluţie rapid progresivă (acest criteriu este controversat).

*Indicaţii de dializă peritoneală în insuficienţa renală acută dată de substanţe nefrotoxice**
(după R. W. Winters şi colab.)

A. Alcooli: etanol, metanol, isopropenol, etilenglicol
B. Substanţe medicamentoase:
  - analgezice: acid acetilsalicilic
  - barbiturice
  - sedative nebarbiturice şi tranchilizante
  - antibiotice
  - alte substanţe: ciclofosfamida, digoxina, metotrexat, chinina.

C. Otrăvuri şi toxine: amanita, anilina, acid boric, ergotamina.
D. Ioni anorganici sau organici:
  - $Na^+$, $K^+$, $Br^-$, $Ca^{++}$, $Mg^{++}$
  - citrat, lactat, tiocianat, cromat, bicromat, clorat

---

* Este vorba de dializa peritoneală executată pentru terapia intoxicaţiei. Se adresează în special substanţelor toxice care nu se leagă marcat de proteinele serice (sau în acest caz prin adaos de serumalbumină umană în concentraţie de 5% în lichidul de dializă se încearcă eliberarea lor de pe proteinele plasmatice) şi dializabile.

### 1.16.9.3. MĂSURI TERAPEUTICE ÎN FAZA DE RELUARE A DIUREZEI ŞI DE CONVALESCENŢĂ

În această perioadă de evoluţie, bolnavul cu insuficienţă renală acută trebuie monitorizat strict în ceea ce priveşte echilibrul hidromineral. Tendinţa la deshidratare, hiponatremie şi hipokaliemie nu pot fi combătute decît corectînd pierderile hidroelectrolitice urinare dirijat, prin studii de bilanţ zilnice, sau uneori executate chiar de mai multe ori pe zi.

O altă componentă a terapiei o constituie introducerea progresivă în dietă a proteinelor de mare valoare nutritivă, cînd retenţia azotată declină (după principiile expuse la GNA postinfecţioasă, vezi capitolul respectiv).

În perioada de convalescenţă, bolnavul trebuie urmărit în ceea ce priveşte capacitatea funcţională restantă (restabilire integrală sau vindecare cu restricţii funcţionale şi adaptarea regimului de viaţă, a aporturilor hidroelectrolitice şi aportului dietetic de proteine, în funcţie de capacitatea funcţională restantă).

### 1.16.9.4. REVERSIBILITATEA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE PRIN FOLOSIREA MANITOLULUI ȘI A DIURETICELOR SALURETICE ACTIVE (FUROSEMID)

Insuficiența renală acută poate fi prevenită în multe cazuri prin recunoașterea promptă a hipovolemiei și terapia de substituție volemică corectă. În cazurile în care, după corectarea hipovolemiei și a deficitelor de lichid extracelular, diureza nu se reia, folosirea Manitolului ca diuretic osmotic poate fi utilă în reversibilitatea stadiilor precoce ale insuficienței renale acute. Acțiunile Manitolului în insuficiența renală acută se bazează pe creșterea fluxului sanguin medular, creșterea *clearance*-urilor de apă liberă și electrolitice, creșterea diurezei. Reluarea diurezei se poate explica fie prin creșterea volumului extracelular, fie prin retenția apei în nefronul proximal, fie prin reducerea hiperhidratării celulare în rinichi.

Șansele de răspuns la Manitol în insuficiența renală acută sînt mai mari cînd bolnavul are un raport $\frac{\text{osmolaritate urinară}}{\text{osmolaritate plasmatică}}$ mai mare de 1,05 și oligurie cu o durată mai mică de 50 de ore (12).

Folosirea sa reduce incidența necrozei tubulare acute în cazurile de șoc hipovolemic.

Pericolele administrării sînt : accentuarea deshidratării (nu se folosește înaintea restaurării volemiei) ; pericol de încărcare osmotică (supraîncărcare cardiovasculară ; în insuficiența renală acută utilizarea sa este bine să se facă sub monitorizarea presiunii venoase centrale).

Diureticele saluretice active (Furosemid, acid etacrinic) au fost și ele folosite pentru producerea reversibilității insuficienței renale acute, în special în cazurile care nu răspund adecvat la Manitol (vezi proba la Manitol, tabelul 1.82 (3 și 13).

Justificarea teoretică a utilizării lor o constituie creșterea fluxului sanguin renal la nivelul corticalei cu promovarea filtrării glomerulare și reluarea diurezei.

Dozele folosite sînt foarte mari (furosemid, 15—20 mg/kg, i.v. ; acid etacrinic 1→5 mg/kg, i.v.). Se întrebuințează după ce s-au restaurat deficitele volemice și hidroelectrolitice (risc de accentuare a hipovolemiei).

Deși conduc la instalarea diurezei, chiar în unele forme „organice“ (insuficiența renală acută de cauză renală), efectul lor asupra prognosticului tardiv al insuficienței renale acute nu este încă bine precizat. Din punct de vedere al rezultatului imediat, în multe cazuri ele transformă insuficiența renală acută într-o formă cu „debit păstrat“ (insuficiența renală acută neoligurică).

## 1.16.10. COMPLICAȚII

O mare parte din complicațiile insuficienței renale acute au fost discutate anterior, cu ocazia prezentării evoluției bolii și a terapiei (hiperkaliemia, supraîncărcarea cardiovasculară, hipertensiunea arterială, hipocalcemia, manifestările neurologice ș.a.).

Alte complicații redutabile sînt constituite de cele infecțioase. Infecțiile răspund de 1/3 din decesele în perioada de stare a insuficienței renale acute ; ele stau și la baza hiperkaliemiilor persistente, în ciuda măsurilor de tratament conservator. Bolnavul cu insuficiență renală acută trebuie monitorizat bacteriologic strict pentru depistarea precoce a unei complicații infecțioase și stabilirea etiologiei sale.

Odată apărute, tratamentul lor necesită folosirea de antibiotice active, cu dozaj ajustat în funcție de limitarea funcționalității renale (vezi „Insuficiența renală cronică“).

## 1.16.11. PROGNOSTIC

Prognosticul *imediat* depinde de natura și severitatea bolii cauzale și de promptitudinea și caracterul adecvat al tratamentului.

Prognosticul *tardiv* depinde de tipul și severitatea leziunilor renale. Astfel :

— 1/2 din bolnavii cu necroză tubulară rămîn cu funcționalitate limitată : densitatea urinară scăzută, *clearance*-uri tubulare scăzute, filtrare glomerulară renală scăzută ;

— sindromul hemolitic-uremic, necroza corticală bilaterală, după reluarea diurezei, manifestă tendință la evoluție rapidă spre insuficiență renală cronică și *exitus* în „uremie terminală“.

În ansamblu, insuficiența renală acută la copil constituie un sindrom redutabil, grevat de o mare mortalitate în perioada de stare (faza oligoanurică) și de un potențial sechelar considerabil (vindecare „cu defect“ sau evoluție ulterioară spre insuficiență renală cronică și deces în „uremie terminală“, în funcție de afecțiunea cauzală).

## 1.16.12. UNELE FORME PARTICULARE DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ ACUTĂ

### 1.16.12.1. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ LA NOU-NĂSCUT

În această perioadă de vîrstă, insuficiența renală acută ridică unele probleme particulare, care vor fi trecute în revistă pe scurt.

Criteriile de definire ale insuficienței renale acute în perioada neonatală sînt :

- scăderea persistentă a diurezei ($<1$ ml/kg/oră) ;
- creșterea ureei sanguine la valori $>20$ mg% ;
- creșterea creatininei sanguine ($>1$ mg%).

*Insuficiența renală acută de cauze prerenale* este — și în perioada neonatală — cea mai frecventă. Rinichiul noului născut este foarte vulnerabil la efectele hipoperfuziei, deoarece fluxul sanguin este deja proporțional mai scăzut în mod normal.

Cauzele prerenale întîlnite la această perioadă de vîrstă sînt :

a) *scăderea volumului plasmatic* : hemoragie, SDA, septicemia neonatală ;

b) *alte condiții patologice ce realizează hipoperfuzie renală* : hipoxia, suferința respiratorie neonatală, insuficiența cardiacă congestivă, șocul operator.

*Insuficiența renală acută de cauze renale (intrinseci)* se realizează în următoarele situații :

a) *anomaliile congenitale renale :* agenezia renală bilaterală*, displazia renală chistică, rinichiul polichistic de tip infantil ;

b) *leziunile vasculare renale :* tromboza (embolia) arterelor renale, tromboza venelor renale) ;

c) *ischemia renală prelungită*** : hemoragie, hipoxie, suferință respiratorie neonatală, SDA, septicemie, șoc operator ;

d) *medicamentele nefrotoxice :* dozele mari de substanțe de contrast hiperosmolare, antibioticele aminoglicozidice(?)*** ;

e) *hiperuricemiile neonatale ;*

f) *sindromul nefrotic congenital.*

Insuficiența renală acută de cauze intrinseci renale are un prognostic mai sever ; indicații în favoarea sa sînt : prezența frecventă a hematuriei macroscopice și microscopice, a albuminuriei semnificative (sindromul nefrotic congenital !), ca și lipsa de răspuns la terapia de restabilire a diurezei.

*Insuficiența renală acută de cauze postrenale* se întîlnește în :

a) *obstrucțiile bilaterale ale tractului urinar :* valvele uretrale posterioare, vezica neurogenă (secundară frecvent mielomeningocelului), sindromul megavezică-megaureter, traumatismele uretrale, preput imperforat, diverticul uretral ;

b) *obstrucția unui rinichi unic* (la joncțiunea uretero-pelvică de obicei).

De notat că un mare procentaj de nou-născuți cu leziuni obstructive ale tractului urinar au displazie renală asociată ! Chiar după îndepărtarea obstrucției, funcția renală poate să nu revină la normal, spre deosebire de obstrucțiile cîștigate ale tractului urinar de la copilul mai mare sau adult.

*Tabloul clinic* este dominat de semnele bolii cauzale.

Datele clinice legate de insuficiența renală acută sînt :

- oligoanuria (primară, constînd în lipsa instalării primei micțiuni în intervalul 0—48 ore de la naștere, 98% din nou-născuți prezentînd prima micțiune în mod normal în acest interval de timp, sau secundară, după o perioadă de micțiuni normale) ;
- edemele (asociate sau nu cu hiponatremie, insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială****) ;
- în cazurile avansate : aritmii cardiace (datorate hiperkaliemiei), hiperventilație (acidoză metabolică), dificultăți de alimentație, vărsături, somnolență (acestea din urmă datorîndu-se uremiei) ;

---

* Pentru agenezia renală pledează : oligohidramniosul și faciesul Potter caracterizat prin : nas turtit, hipertelorism, epicantus proeminent, șanț sub pleoapele inferioare, fantă palpebrală neobișnuit de îngustă, micrognație, urechi cu anomalii de formă și implantare foarte joasă (fig. 1.40).

** Factorii patogenici implicați sînt : hipoxia, șocul ± CID. Leziunile renale realizate sînt : necroza tubulară acută, necroza corticală renală, necroza medulară renală.

*** Există dovezi că nefronii mai tineri, mai imaturi, sînt situați în cortexul superficial, hipoperfuzat la nou-născut, ceea ce scade riscul acumulării aminoglicozidului în concentrații toxice la acest nivel.

**** Hipertensiunea arterială severă trebuie să ne facă să ne gîndim la posibilitatea necrozei corticale sau trombozei (emboliei) de arteră renală.

- convulsiile sînt frecvente și au un determinism multifactorial (hipoxie, hemoragie intracraniană, hipoglicemie, hipocalcemie, hipertensiune arterială, hiponatremie sau diverse combinații ale acestora.

*Datele paraclinice* nu diferă esențial de acelea întîlnite în insuficiența renală acută, la alte intervale de vîrstă ale copilăriei (vezi mai sus).

*Diagnosticul diferențial* vizează :

- diferențierea insuficienței renale acute de cauze prerenale de cea de cauze renale (pe baza osmolarității urinare reduse $< 400$ mOsm/kg $H_2O$, prezenței hematuriei, a valorilor crescute ale natriuriei : $> 50$ mEq/l, a unui raport scăzut creatinină urinară/sanguină : $\geqslant 10$, a creșterii excreției fracționale a $Na^+$ : Fe Na% $> 2{,}5$, a unui indice de insuficiență renală* (RFI) $> 3$ în insuficiența renală de cauze renale) ;
- îndepărtarea unei posibile obstrucții a tractului urinar, cauză postrenală de insuficiență renală acută prin cateterism vezical, ultrasonografie abdominală (care depistează în acest caz mărirea de volum a vezicii urinare și hidronefroza secundară, ca și prin uretrocistografie micțională.

Diferențierea insuficienței renale acute prerenale de cea renală se poate face și cu ajutorul *testului terapeutic de expansiune volemică :* după excluderea posibilității de insuficiență cardiacă congestivă și, de obstrucție a tractului urinar inferior, se administrează în perfuzie endovenoasă soluție NaCl 9‰ sau plasmă 20 ml/kg într-un interval de 1—2 ore, urmărindu-se debitul urinar orar. Dacă oliguria persistă la finele administrării soluțiilor de expansiune volemică, se poate administra furosemid i.v. 2 mg/kg, continuînd măsurarea diurezei în următoarea oră. Creșterea diurezei semnifică prezența unei insuficiențe renale prerenale ; menținerea la valorile anterioare ridică suspiciunea unor cauze renale intrinseci.

*Tratamentul.* Constă în principal în identificarea cauzei și tratamentul prompt al acesteia (hipovolemia, obstrucția tractului urinar** etc.). În insuficiența renală acută de cauze intrinseci, principalele măsuri terapeutice sînt cele de tratament conservator, care urmează principiile de bază expuse anterior (vezi pag. 364—368).

În caz că insuficiența renală acută se prelungește peste 7—10 zile sau apar complicații (supraîncărcare volemică, hiperkaliemie necontrolată terapeutic, acidoză metabolică severă necontrolată, uremie progresivă) este indicată *dializa peritoneală* și la nou născut.

*Prognosticul insuficienței renale acute în perioada neonatală* este în general sever (5 decese și 10 supraviețuiri, din care numai 4 cu vindecare aparent completă într-o serie de 15 observații efectuată de S. K. Anand în 1982 !), deși dependent de o serie de factori ca, de exemplu, cauza insuficienței renale acute[*], întinderea leziunii renale, precocitatea și caracterul adecvat al tratamentului.

---

* $RFI = \frac{Na_u}{Cr_u} \times Cr_{pl}$

unde $Na_u$ = concentrația urinară a Na
$Cr_u$ = concentrația urinară a creatininei
$Cr_{pl}$ = concentrația plasmatică a creatininei.

** Tratamentul obstrucției tractului urinar se poate face prin drenaj temporar (cateter „à demeurre", drenaj suprapubian, ureterostomie „în ansă"), urmat — cînd este posibil — de corecția chirurgicală definitivă.

### 1.16.12.2. INSUFICIENȚA RENALĂ „ACTUALĂ"

Insuficiența renală „actuală" este termenul încetățenit în prezent pentru a defini puseele oligoanurice survenite ca niște posibile complicații în evoluția unei insuficiențe renale cronice (vechea denumire „insuficiența renală acută pe fond de insuficiență renală cronică").

Legat de o limitare fortuită a aportului hidroelectrolitic, de pierderi hidroelectrolitice extrarenale (vărsături, diaree, polipnee), de existența unei infecții intercurente bacteriene sau virale, la un bolnav cu o insuficiență renală cronică cunoscută, se instalează semne de deshidratare extracelulară, hipovolemie, accentuarea rapidă a sindromului de retenție azotată, apariția rapidă — sau accentuarea rapidă, în caz că exista anterior — a acidozei metabolice (niveluri ale bicarbonatului seric sub 12 mEq/l plasmă), hiperpotasemie rapid instalată. Diureza în general este menținută, deși se încadrează în criteriile oligoanuriei.

*Tratamentul* constă în restaurarea echilibrului hidroelectrolitic și terapia situației patologice precipitantă (antibiotice adecvate parenteral în caz de infecție).

Se întrerupe aportul oral de lichide în caz de vărsături[**], se instituie terapia adecvată a pierderilor hidroelectrolitice (pe baza calculului estimativ sau, mai corect, divizat — vezi capitolul Deshidratarea acută). După revenirea la normal a diurezei și restabilirea stării de hidratare, se acoperă necesarul de bază de întreținere *per os* sau mixt (parenteral și *per os*), sub formă de soluții saline glucozate (1/3—1/2 din necesarul de $Na^+$ poate fi administrat ca $NaHCO_3$, deoarece există tendință la acidoză metabolică).

Alimentația orală se reia îndată ce au dispărut vărsăturile și a revenit apetitul.

Cu acest tratament se observă o ameliorare dramatică în 2—3 zile, clinică și biologică (scăderea produșilor de retenție azotată, revenirea la normal a pH-ului și creșterea concentrației $NaHCO_3$ plasmatic, reducerea hiperkaliemiei).

Cît privește funcționalitatea renală restantă, după reluarea diurezei, ea poate fi la valorile anterioare sau poate reveni la valori mai reduse (în insuficiența renală cronică orice boală intercurentă poate precipita distrucția nefronică, vezi capitolul „Insuficiența renală cronică").

---

[*] Necroza tubulară acută conduce la vindecare completă sau cu funcționalitate apropiată de normal deseori, în timp ce necroza corticală și/sau medulară renală evoluează deseori, la distanță, spre insuficiență renală cronică și/sau hipertensiune arterială.

[**] În caz că aportul oral este posibil, rehidratarea se va face — în funcție de gravitatea semnelor de deshidratare — *per os* sau mixt (și parenteral).

### 1.16.12.3. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ CU DEBIT URINAR PĂSTRAT

Este o formă particulară de insuficiență renală activă, la care se observă o diureză normală, sau chiar poliurie, la bolnavi cu nivele sanguine crescute ale ureei sanguine și creatininei serice. Raportul $\frac{\text{uree urinară}}{\text{uree sanguină}}$ este scăzut ; eliminările urinare de uree și creatinină sînt scăzute. Deși este prezumată a fi o formă particulară de insuficiență tubulară acută, nivelurile urinare ale sodiului sînt deseori reduse (sub 20 mEq/l), implicînd în acest fel tendința la retenție hidrosalină, în ciuda diurezei păstrate.

A fost descrisă după arsuri, traumatisme și anestezie cu methoxyflurane.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALLEN D. M., DIAMOND D. A., HOWELL D. A. — "Anaphylactoid purpura in children (Schönlein-Henoch syndrome)". *Amer. J. Dis. Child.*, 1960, 99, 833.
2. ARION C., POPESCU VALERIU — „Insuficiența renală acută la copil". *Pediatria*, 1980, 29, 4, 313.
3. BIRTCH A. G., ZACKHEIM R. M., JONES L. G. — "Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid". *Circulat. Res.*, 1967, 21, 869.
4. DOBRIN R. S., LARSEN C. D., HOLLIDAY M. A. — "The critically ill child. XX. Acute renal failure". *Pediatrics*, 1971, 48, 286.
5. ESKELUND G., SKOGRAND A. — "Bilateral cortical necrosis of the kidneys in infancy". *Acta paediat. Scand.*, 1959, 48, 278.
6. FINE R. N., KORSCH B. M., GRUSHKIN C. M., LIEBERMAN E. — "Hemodialysis in children". *Amer. J. Dis. Child.*, 1970, 119, 498.
7. FLAMENBAUM W. — "Pathophysiology of acute renal failure". *Arch. intern. Med.*, 1963, 131, 911.
8. HABIB R., LECLERC F., MATHIEU H., ROYER P. — „Comparaison clinique et anatomo-pathologique entre les formes mortelles et curables du syndrome hemolytique et uremique". *Arch. franç. Pédiat.*, 1969, 26, 417.
9. JAMES A. J. — "Acute renal failure". În : "Renal disease in childhood", by John A. James, C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1972.
10. KAPLAN S. B., DRUMMOND K. N. — "Acute renal failure". În : "Pediatric nephrology" (sub red. : Mitchell J. Rubin), Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975, p. 374—388.
11. LEGRAIN M., SUC J. M., DURAND D., LEBON P., JACOBS CL., THAT TON H. — „Abrégé de néphrologie", Ed. Masson Paris, New York, Barcelone, Milan, 1977.
12. LUKE R. G. — "Factors determining the reponse to mannitol in acute renal failure", *Amer. J. med. Sci.*, 1971, 259, 168.
13. MERRILL J. P. — "Acute renal failure", *J. Amer. Med., Ass.*, 1970, 211, 289.
14. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Nefrologie pediatrică", Litografia IMF, București, 1981.
15. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M. — „Nephrologie Pédiatrique", Ed. Flammarion, Paris, 1973, p. 315.
16. ȚURCANU D. — „Nefrologie pediatrică", Ed. medicală, București, 1976.
17. VASILIU G., GEORMĂNEANU M., POPESCU V. — „Insuficiența renală acută". În : „Medicamentele folosite în terapia pediatrică", Ed. medicală, București, 1979.
18. VERTEL R. M., KNOCHEL J. P. — "Non-oliguric acute renal failure", *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 200, 598.

## 1.17. INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ (IRC)

### 1.17.1. DEFINIȚIE

Insuficiența renală cronică (IRC) este un sindrom clinicobiologic rezultat din distrucția progresivă a nefronilor. El reflectă atît tulburările rezultate din incapacitatea rinichiului de a-și exercita rolul complex în asigurarea homeostaziilor mediului intern, cît și pe cele produse prin adaptările funcționale de la nivelul nefronilor restanți.

Criteriile de definire ale IRC, în momentul debutului sînt cele biologice, tulburările clinice inițiale fiind lipsite de specificitate.

După Schärer*, IRC este afirmată printr-o creștere persistentă, ireversibilă a nivelului creatininei serice la valori de peste 2 mg%; de ireversibilitate se vorbește în condițiile în care nivelul crescut al creatininei serice persistă peste 6 luni.

Alte criterii (P. Royer și colab.) sînt:

— *clearance* creatinină endogenă persistent sub 25 ml/min./1,73 $m^2$;

— uree sanguină persistent peste 0,80 g%.

### 1.17.2. ETIOLOGIE

Frecvența IRC la copil este apreciată la 9—13 cazuri/1 milion populație infantilă (Zöllner și colab.**), cu un număr de cazuri noi cifrate la 1—2 și chiar 4—5 cazuri/1 milion populație infantilă*** (Broyer).

În 50% din cazuri, debutul bolii renale primitive care conduce la IRC se produce sub 5 ani; cazurile cele mai numeroase de IRC se înregistrează însă la grupa de vîrstă 10—16 ani (2/3 din bolnavi !).

Insuficiența renală cronică (IRC) la copil este produsă de 5 categorii de cauze, cu pondere aproximativ egală.

#### 1.17.2.1. NEFROPATIILE GLOMERULARE PRIMITIVE ȘI SECUNDARE ①

Reprezintă principala cauză a IRC cu debutul la vîrsta peste 5 ani. Dintre nefropatiile glomerulare, cele care conduc cel mai frecvent la IRC sînt: hialinozele segmentare și focale (fig. 1.95), glomerulopatiile din bolile de sistem („bolile țesutului conjunctiv"), glomerulonefritele membrano-proliferative și proliferative endo- și extracapilare. Au prognosticul cel mai prost dintre bolile renale care duc la IRC: după 4—5 ani de la debutul bolii, în medie, se ajunge la IRC; după 1—2 ani, în medie de la debutul IRC, bolnavul se află deja în stadiul de IRC terminală („uremie terminală"). Ca frecvență, aproximativ 1/4 din cazurile de IRC la copil sînt datorate nefropatiilor glomerulare cu evoluție progresivă.

---

* SCHÄRER K. — *Proc. Eur. Dialys. Transplant Assoc.*, 1971, *8*, 211.

** ZÖLLNER K., GROSSMANN P., FUCHS CH. — *Dtsch. Gesundh. Wesen.*, 1976, *31*, 2 449.

*** BROYER M.; în Royer P. — „Nephrologie pédiatrique", 1975, Paris, Med Flam. Sci., p. 285—301.

### 1.17.2.2. NEFROPATIILE EREDITARE ②

Din acest grup se citează drept cauze de IRC : nefroftizia familială, sindromul Alport, cistinoza, boala polichistică renală, oxaloza, acidozele tubulare renale primitive (mai rar), sindroamele nefrotice congenitale (mai rar).

Ca particularități evolutive, debutul bolii este în general precoce, dar evoluția — diferită în fiecare boală în parte — este în general îndelungată ; stadiul de IRC, odată atins, mersul bolii este progresiv, într-un interval de 2—3 ani, ajungîndu-se la stadiul terminal. „Uremia terminală“ se înregistrează în general, la copilul după 10—15 ani de viață.

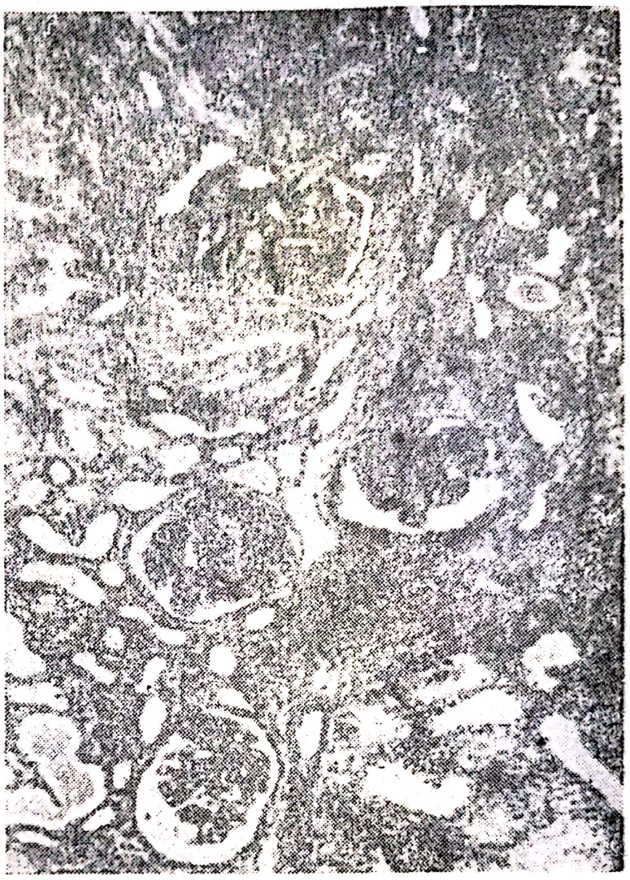


*Fig. 1.95.* Glomerulonefrită progresivă ; insuficiență renală cronică (microscopie optică). De notat glomerulii în diverse etape de atrofie și zone de atrofie tubulară parcelară.

### 1.17.2.3. HIPOPLAZIILE RENALE ③

! Cu excepția hipoplaziei segmentare (care evoluează mai rapid și se caracterizează prin frecvența și gravitatea hipertensiunii arteriale), celelalte forme (hipoplazia oligonefrotică, hipoplazia cu displazie renală), conduc comparativ cu restul circumstanțelor etiologice de IRC, lent, către stadiul de uremie terminală (fig. 1.96, 1.97).

Global, atît nefropatiile ereditare, cît și hipoplaziile renale sînt responsabile pentru aproximativ cîte 1/4 din cazurile de IRC la copil.

### 1.17.2.4. UROPATIILE MALFORMATIVE ④

(Refluxul vezicoureteral persistent și masiv, obstrucția uretrală, megaureterul bilateral fără reflux sînt caracterizate prin evoluție lent progresivă. Ele conduc mai rar ca celelalte circumstanțe etiologice la debutul IRC, înainte de vîrsta de 20 de ani, iar intervalul mediu de evoluție din momentul instalării IRC pînă la stadiul de uremie terminală se cifrează la 6 ani și 3 luni. Formele cele mai grave, care conduc mai rapid către IRC, sînt practic totdeauna asociate cu hipoplazia renală cu displazie sau cu obstrucția tractului urinar inferior (valvele de uretră posterioară, obstrucțiile la nivelul colului vezical) sau infecțiile urinare (pielonefrită cronică).

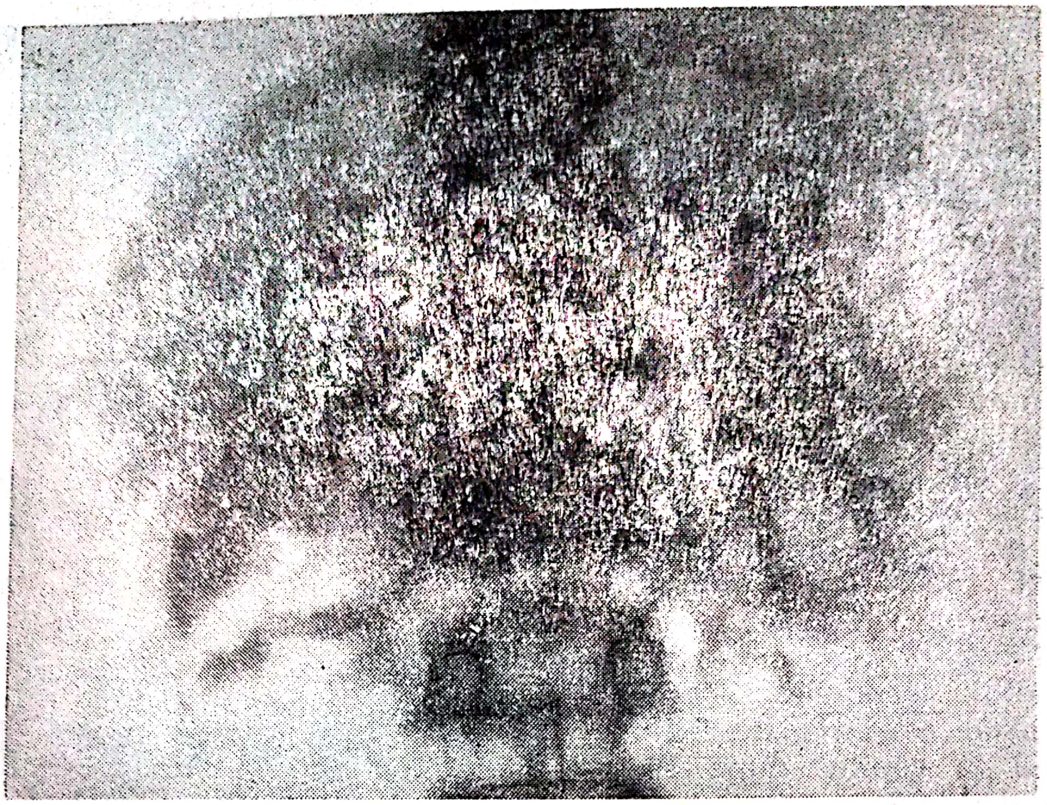


*Fig. 1.96.* Hipoplazie renală unilaterală dreaptă. Urografie endovenoasă demonstrînd hipertrofia compensatorie a rinichiului controlateral; rinichiul drept este de dimensiuni reduse, cu suprafața regulată și hidrocalice (Colecția dr. I. Balaban).

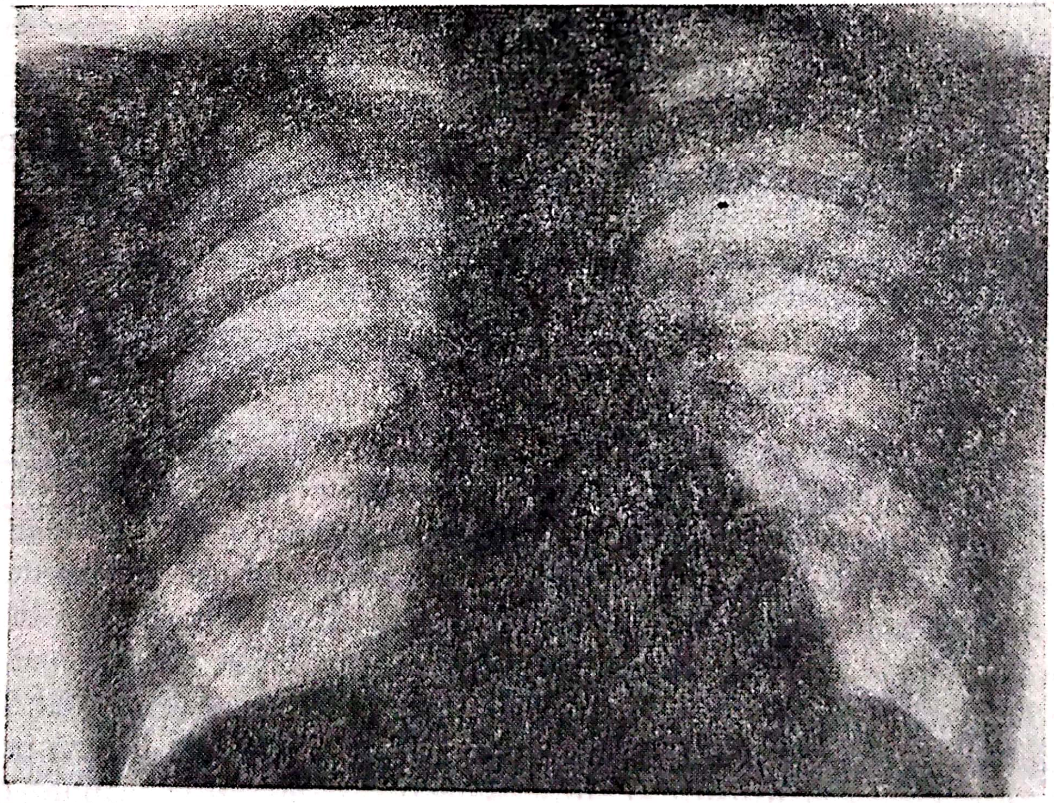


*Fig. 1.97.* Radiografie cardiopulmonară. Același caz în stadiul de insuficiență renală cronică și cu hipertensiune arterială. Se observă hipertrofia ventriculului stîng, consecutivă creșterii postîncărcării și staza venoasă pulmonară (manifestare de insuficiență ventriculară stîngă) (Colecția dr. I. Balaban).

### 1.17.2.5. NEFROPATIILE VASCULARE ⑤

Deși cauze mai rare de I.R. cronică la copil — au alături de nefropatiile glomerulare, cel mai prost prognostic. În acest grup se includ : sindromul hemolitic-uremic, necroza corticală bilaterală, rareori tromboza venelor sau arterelor renale. După revenirea diurezei la finele perioadei oligoanurice inițiale, evoluția este rapid și inexorabil progresivă spre deces. Malformațiile tractului urinar și nefropatiile vasculare sînt împreună responsabile de restul de 1/4 de cazuri de IRC la copil.

Referitor la etiologia IRC la copil, mai sînt de făcut trei sublinieri esențiale :

a) Bolile ereditare și/sau congenitale ale rinichiului și tractului urinar sînt responsabile pentru 2/3 din cazurile de IRC la copil. Debutul bolii care conduce spre IRC, este în general, mai precoce decît în nefropatiile glomerulare, altă cauză frecventă de IRC la copil.

b) Spre deosebire de adult, pielonefrita cronică nu este o cauză frecventă de IRC, exceptînd cazul cînd este asociată malformațiilor tractului urinar.

c) Amiloidozele secundare sînt, de asemenea, cazuri rare (fig. 1.98).

## 1.17.3. PATOGENIE

Indiferent de etiologie, bolile renale care conduc la IRC, realizează distrucția progresivă a nefronilor, unitățile funcționale renale. Aceasta constituie elementul esențial al patogeniei IRC. Verigile intermediare patogenice — între agentul etiologic și distrucția progresivă a nefronilor — sînt încă insuficient cunoscute.

Precizări s-au făcut în ultimul timp, doar pentru unele din tipurile etiologice de IRC :

a) Pentru glomerulopatiile progresive imunologice (prin mecanism de complexe imune sau prin anticorpi antimembrană bazală), inflamația imunitară realizează modificări vasculare și celulare la nivelul nefronului (îndeosebi a segmentului glomerular) care conduc la distrucția sa.

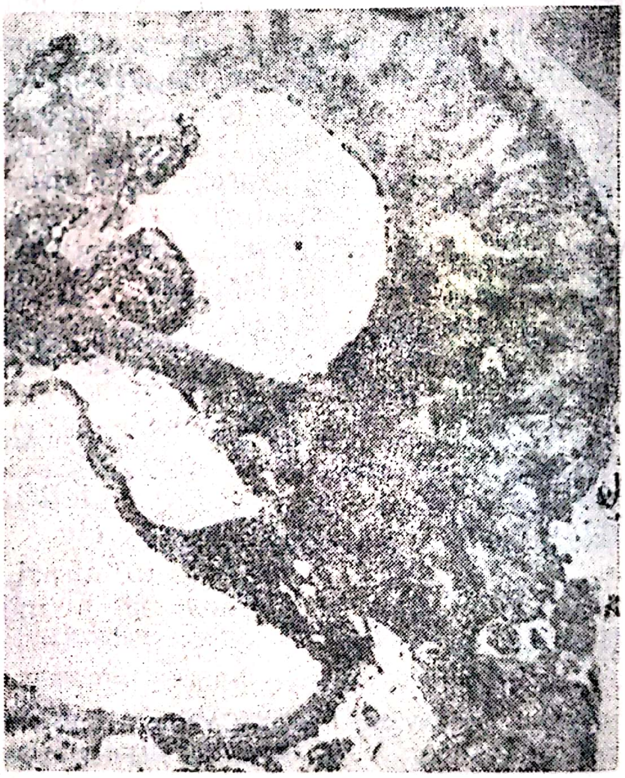


*Fig. 1.98.* Amiloidoză renală — cauză rară de insuficiență renală cronică la copil. Microscopie electronică × 3 400. Se notează peretele capilar îngroșat prin depunerea de filamente de amiloid, notate cu A.

b) În uropatiile obstructive, efectele conjugate ale presiunii crescute în căile urinare și inflamația interstițială ce conduce la scleroză, determinată de infecțiile urinare asociate, duc la scoaterea progresivă din funcție a nefronilor. Este de altfel singura formă de IRC, în care tratamentul chirurgical al uropatiei malformative și tratamentul infecției tractului urinar (ITU), asociate, poate realiza întreruperea evoluției spre uremie terminală. În ceea ce privește modificările interstițiale caracteristice pielonefritei cronice obstructive, se pare că întreținerea lor se datorește tot unei inflamații imunitare.

## 1.17.4. FIZIOPATOLOGIE

Așa cum s-a arătat anterior, elementul caracteristic al IRC îl constituie distrucția progresivă a nefronilor funcționali.

Ca urmare a scoaterii progresive din funcție a masei de nefroni funcționali, în organismul copilului cu IRC apar trei categorii de tulburări (după John A. James) :

*a)* tulburări biochimice ale lichidelor corporale ca rezultat direct al interesării funcției renale (retenția de $H_2O$ și NaCl, de $K^+$, insuficiența excreției $H^+$ și a regenerării principalei substanțe tampon a LEC : $NaHCO_3$, retenția substanțelor de catabolism azotat : creatinină, acid uric, uree, biguanide, acid guanido-succinic etc.) ;

*b)* modificări secundare care reprezintă ajustări homeostazice în scopul compensării tulburărilor primare. Ele explică particularitățile funcției renale în IRC conform ipotezei „nefronilor restanti“ (Briker și colab.) (ca și fuga crescută a calciului din țesutul osos pentru compensarea acidozei metabolice, una din cauzele osteopatiei uremice, repartiția electroliților și apei în mod compensatoriu între sectoarele majore ale organismului etc.). Cu privire la modificările adaptative survenite la nivelul nefronilor restanți se va reveni ulterior ;

*c)* tulburări ale funcției altor organe și țesuturi ca urmare a tulburării funcției renale : funcția fiecărei celule din organism este afectată de compoziția modificată a lichidului extracelular în IRC. Aceste tulburări se exteriorizează în IRC sub forma : encefalopatiei uremice, a neuropatiei periferice, a insuficienței miocardice, a modificărilor hematologice (anemie), ale deficitelor hemostazei (deficiență calitativă a trombocitelor), ale modificărilor imunității celulare etc.

Aceste trei categorii de tulburări fiziopatologice stau la baza semnelor și simptomelor clinice și a modificărilor paraclinice caracteristice IRC.

### 1.17.4.1. MODIFICĂRILE ADAPTATIVE SURVENITE LA NIVELUL NEFRONILOR RESTANȚI ; IPOTEZA „NEFRONILOR RESTANȚI“ (BRICKER și colab.)

Datele experimentale și studiile biochimice practicate la bolnavul cu IRC demonstrează că, în majoritatea cazurilor, nefronii lezați nu participă sau participă nesemnificativ la exercitarea funcției renale (sînt excluși funcțional, indiferent care este sediul primar al leziunii : glomerular sau tubular). Funcția renală este exercitată în cea mai mare măsură de nefronii restanți, tot mai puțini numeric pe măsura progresiunii IRC.

Pentru a putea răspunde condițiilor de solicitare funcțională în care se desfășoară activitatea lor, la nivelul nefronilor restanți se produc modificări adaptative :

a) Cantitatea de filtrat glomerular pe unitate de nefron restant este crescută față de normal și — în anumite limite — proporțională cu capacitatea tubulară restantă ;

b) nefronul restant funcționează în condiții de diureză osmotică, adică solviții sînt eliminați într-o cantitate mai mare de apă decît normal ;

c) pentru a putea elimina în măsură apropiată de normal încărcarea ionică ($Na^+$, $K^+$), reabsorbția fracțională a acestora din filtratul glomerular este mai mică decît normal ;

d) nefronii restanți funcționează în condiții de echilibru glomerulotubular, dar ale unui nou echilibru glomerulotubular impus de situația deosebită în care se exercită funcția lor.

Toate aceste modificări adaptative ale nefronilor restanți explică o serie de particularități importante ale funcționalității renale la bolnavul cu IRC și anume :

- Pînă la valori scăzute ale *clearance*-ului de creatinină ($\sim$15 ml/min/1,73 $m^2$) în IRC, la un aport normal dietetic, nu există tendință de retenție de apă și sare (punctele *a* și *c*).
- Pînă la aceleași valori scăzute ale *clearance*-ului de creatinină, este caracteristică poliuria, cu limitarea funcției de concentrare : urina este hipo- sau izotonă (punctul *b*). De asemenea, este cunoscut faptul că restricția de apă duce la deshidratare, cu contracția spațiului extracelular (idem).
- Excreția sodiului se adaptează în oarecare măsură aporturilor, fracțiunea excretată ajungînd la 30—35% din cantitatea filtrată glomerular (N = 0,5%). Restricția sodică nu este urmată de o reducere corespunzătoare a $Na^+$ urinar (ambele particularități sînt explicate la punctul *c*).
- Raportul majorității funcțiilor tubulare față de valoarea filtratului glomerular este asemănătoare, în rinichiul lezat cu cel sănătos : excreția urinară de amoniu/FGR, Tm PAH/FGR, Tm glu/FGR, Tm $PO_4$/FGR, excreția urinară a uraților/FGR etc. (explicația la punctul *d*).

Faptul însă că rinichiul din I.R. cronică acționează în condițiile stabilirii unui nou echilibru glomerulotubular, impus de reducerea progresivă a nefronilor funcționali, îl demonstrează principala caracteristică a funcționalității renale în IRC : limitarea flexibilității funcției renale. Dacă în condiții de aport și solicitare funcțională normală a organismului, principalele homeostazii ale mediului intern sînt mult timp păstrate, orice supraîncărcare a aportului sau orice suprasolicitare funcțională sînt prost tolerate de bolnavul cu IRC (limitarea aportului de apă și sare duce la deshidratare : o încărcare dietetică cu $Na^+$, $K^+$ este eliminată mult mai lent ca la normal ; infecțiile care cresc catabolismul proteinelor conduc frecvent la accentuarea retenției azotate, hiperkaliemiei ; acidoză metabolică).

### 1.17.4.2. TULBURĂRILE FUNCȚIONALE RENALE LA BOLNAVUL CU IRC

Modificările principalelor constante de laborator care măsoară funcționalitatea renală la bolnavul cu IRC sînt :

— valoarea FGR* (*clearance* de creatinină endogenă, *clearance* de inulină) scăzută ;

— valoarea FSR* (FPR) apreciată prin *clearance*-ul PAH scăzută ;

— Tm PAH* scăzut ;

— Tm glucoză* scăzut ;

— concentrația urinară $Na^+$/FGR, concentrația urinară creatinină/FGR, concentrația urinară uree/FGR, volumul urinar/FGR crescute (traducînd reabsorbția scăzută a substanțelor filtrate glomerular la nivelul tubului ca și condițiile de diureză osmotică) ;

— deficite în capacitatea maximă de excreție a $H^+$, de producere a amoniacului la nivelul tubului contort distal, în capacitatea de concentrație (++) și de diluție (+) a urinei, în capacitatea de conservare a sodiului ;

— excreția întîrziată a unei supraîncărcări de $Na^+$, $K^+$, $H^+$, traducînd scăderea adaptabilității („flexibilității“) funcției renale.

### 1.17.4.3. CONSECINȚELE CLINICE ALE MODIFICĂRILOR FIZIOPATOLOGICE DIN IRC

*a)* La bolnavul cu IRC, nivelurile de creatinină sanguină sînt cele mai simple mijloace de apreciere a funcționalității renale (B. S. Kaplan, K. N. Drummond)**.

Astfel, la copilul mare, corespondențele sînt :

— valori ale creatininei serice de 2 mg% → *clearance* creatinină ≃ 40 ml/min/1,73 $m^2$ ;

— valori ale creatininei serice de 3 mg% → *clearance* creatinină ≃ 20—30 ml/min/1,73 $m^2$ ;

— valori ale creatininei serice de 4 mg% → *clearance* creatinină sub 10 ml/min/1,73 $m^2$.

b) Principalele tulburări funcționale și principalele complicații legate de acestea în IRC la copil sînt prezentate în tabelul 1.85.

### 1.17.4.4. CLASIFICAREA STADIALĂ A IRC ÎN FUNCȚIE DE VALORILE FUNCȚIONALITĂȚII RENALE RESTANTE

Indiferent de etiologia sa, IRC evoluează în 4 stadii : stadiul de deplină compensare, stadiul compensat (parțial), stadiul decompensat și stadiul de uremie terminală.

① *Stadiul de deplină compensare* (suficiență funcțională, suficiență de randament limitat). Valorile FGR definitorii sînt peste 40 ml/min/1,73 $m^2$.

---

* Apreciere globală, nu în sensul stabilirii echilibrului glomerulotubular.

** KAPLAN B. S., DRUMMOND K. N. — "Chronic renal failure", în : MITCHELL I. RUBIN and T. MARTIN BARRAT "Pediatric nephrology", The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1974, p. 388—401.

**Principalele tulburări funcționale în IRC la copil și complicațiile frecvente ale acesteia (modificat după B. S. Kaplan și K. N. Drummond)**

| *Tulburările funcționale majore interesează:* | *Complicațiile frecvente ale IRC:* |
|---|---|
| Balanța $Na^+$ și $H_2O$<br>Excreția $K^+$<br>Echilibrul acido-bazic<br>Calciul, fosforul, metabolismul osos<br>Excreția produșilor de catabolism azotat și ai altor cataboliți ai proteinelor ($SO_4^{---}$, $PO_4^{---}$, $Mg^{++}$, $H^+$)<br>Metabolismul lipidelor și hidrocarbonatelor<br>*Tulburarea funcției renale — apreciate pe baza probelor de laborator uzuale — în IRC*<br>FGR* ↓<br>$Cl_{PAH}$ (FSR) ↓<br>Tm PAH ↓<br>Tm glu ↓<br>Concentrația $Na^+$ urinar/FRG ↑<br>Excreția urinară de $PO_4$/FGR ↑<br>Excreția urinară de creatinină/FGR ↑<br>Excreția urinară de uree/FGR ↑<br>Volumul urinar/FGR ↑<br>Deficite în capacitatea de concentrare (++) și diluție (+) a urinei, capacitatea maximă de producere a amoniacului, capacitatea de a conserva sodiul | 1 Hipertensiunea arterială (HTA)<br>2 Supraîncărcarea cardiovasculară<br>3 Insuficiența miocardică<br>4 Acidoza metabolică severă cu acidemie<br>5 Tulburările osoase și rahitismul renal<br>6 Tulburările creșterii și ale maturației sexuale<br>7 Hiperparatiroidismul secundar<br>8 Tulburările digestive (anorexie, greață, vărsături, diaree)<br>9 Diateza hemoragică (deficit calitativ al trombocitelor)<br>10 Anemia<br>11 Infecțiile<br>12 Tulburările neurologice (encefalopatia uremică, neuropatia periferică) |

* La bolnavul cu IRC, nivelurile creatininei serice sînt cele mai simple mijloace de măsurare a funcționalității renale!

În acest stadiu găsim manifestările bolii de fond, iar homeostaziile sînt normale chiar la efort; la supraîncărcarea funcțională poate să apară o poliurie tranzitorie. În condiții de repaus, funcțiile renale sînt îndeplinite normal, însă la o suprasolicitare apar semnele de insuficiență: PAH, PSP alterate.

② *Stadiul al II-lea de IRC (parțial) compensată.* Valorile FGR definitorii sînt 30 ml → 15 ml/min/1,73 $m^2$. Modificările clinice sînt necaracteristice, exceptînd poliuria (stadiul „poliuric" al IRC) și tulburările de concentrare ale urinei (hipo-izostenurie).

Deficitele de apă și sare (pierderi extrarenale crescute prin febră, vărsături, diaree, deficitele de aport), ca și solicitările funcționale impuse de infecțiile intercurente conduc la deshidratare extracelulară, hipovolemie, oligoanurie, accentuarea retenției azotate, acidoză metabolică. Se realizează tabloul IR „actuale" (IRA pe fond de IRC), care constituie principala complicație a bolii în acest stadiu. Bolnavul necesită supraveghere, măsuri restrictive minore și terapie adecvată a principalei complicații.

③ *Stadiul al III-lea, de IRC decompensată* este caracterizat prin valori ale FGR de 15 ml → 5 ml/min/1,73 $m^2$.

În acest stadiu retenția azotată este moderată pînă la importantă (accentuată de supraîncărcări dietetice, eforturi, infecții), acidoza metabolică este constantă și importantă (agravată, de asemenea, de excesul de proteine în dietă și infecții). Diureza este mică („stadiul oliguric“ al IRC). Există o tulburare și a capacității de diluție („izostenurie fixă“). Rinichiul este incapabil de a elimina excesul de apă și sare din dietă ; în acest stadiu, edemele și hipertensiunea arterială sînt constante. Există risc grav de „intoxicație cu apă“ ; hipertensiune arterială severă, edem pulmonar acut, complicații neurologice prin edemul cerebral acut. De regulă se constată o anemie normocromă moderată pînă la severă, tulburările metabolismului fosfocalcic și osteopatia uremică sînt constante în acest stadiu.

Din punct de vedere terapeutic, pe lîngă o supraveghere clinică și biologică și mai atentă, este indicată întărirea măsurilor restrictive (de aport hidroelectrolitic, de aport proteic, de efort fizic), prevenirea și tratarea corectă a complicațiilor severe (acidoza metabolică, hiperkaliemia, hipertensiunea arterială, complicațiile neurologice, osteopatia uremică).

④ *Stadiul al IV-lea de IRC terminală* („*uremia terminală*“) se realizează la valori ale FGR $< 5$ ml/min/1,73 m$^2$. În acest stadiu, tabloul clinic este cel al „sindromului uremic“. Există o anemie severă. Sînt întîlnite constant tulburări ale hemostazei manifestate prin purpură, echimoze, sîngerări la nivelul mucoaselor. Tulburările digestive sînt proeminente : anorexie, greață permanentă, vărsături. Hipertensiunea arterială, semnele de supraîncărcare cardiovasculară, insuficiența cardiacă sînt frecvente. Semnele neurologice pot domina tabloul clinic și se traduc prin iritabilitate, indispoziție, diferite grade de tulburare a conștienței pînă la comă, convulsii, mai rar semne ținînd de neuropatia periferică (parestezii, tulburări de sensibilitate, hipotonie musculară, hiporeflexie osteotendinoasă). Pericardita uremică este un semn de prognostic nefavorabil.

Biologic se constată o agravare pe toate planurile : tulburări severe ale metabolismului hidroelectrolitic (hiperhidratare globală, hiponatremie de diluție, hiperkaliemie severă, hipocalcemie, hiperfosfatemie și hipersulfatemie), acidoză metabolică gravă cu acidemie, sindrom de retenție azotată important.

Decesul se poate produce prin ① insuficiență cardiacă, ② manifestări hemoragice severe, ③ tulburări neurologice sau ca urmare a infecțiilor intercurente ④, funcțiile imunitare (îndeosebi mediate celular) fiind prăbușite.

Pe plan terapeutic, supravegherea bolnavului trebuie să fie strictă, existînd riscul complicațiilor severe, ireductibile. Măsurile restrictive impuse anterior se întăresc ; în dietă sînt indicate regimurile de tip Giovanetti, care se bazează pe un aport caloric normal și un aport proteic limitat, sub formă de proteine conținînd aminoacizi esențiali. În acest fel, azotul ureic este încorporat în proteine, rata acumulării sale scade, starea bolnavului rămîne mult timp acceptabilă.

Prognosticul bolnavului ajuns în acest stadiu a fost considerabil ameliorat prin folosirea regimului de dializă cronică și a transplantului renal (allogrefa).

În toate stadiile, dar de intensitate variabilă, există la copil tulburări de creștere somatică (hipostatură, hipotrofie ponderală) și întîrzierea dezvoltării sexuale pubertare.

Alte aspecte fiziopatologice esențiale vor fi discutate în capitolul următor, cu ocazia trecerii în revistă a principalelor sindroame clinico-biologice în IRC.

## 1.17.5. PRINCIPALELE SINDROAME CLINICO-BIOLOGICE ÎN IRC

### 1.17.5.1. TULBURĂRILE METABOLISMULUI HIDROELECTROLITIC

a) *Echilibrul hidric în IRC*. În stadiul al II-lea al IRC nu există de obicei retenție hidrică (edemele nu fac parte din tabloul acestui stadiu). Din contra, datorită pierderii obligatorii de electroliți și apă, impuse de diureza osmotică la nivelul nefronilor restanți, există tendința la deshidratare cînd aportul este inadecvat. O încărcare cu apă este bine suportată (capacitatea de diluție a urinei este păstrată în acest stadiu). În stadiile al III-lea și al IV-lea al IRC există tendință tot mai marcată la retenție hidrosalină, expansiunea SEC și hipertensiune arterială, în condițiile unui aport hidroelectrolitic normal.

b) *Metabolismul $K^+$*. În stadiul al II-lea al IRC există o eficiență remarcabilă a manipulării $K^+$, în condiții de aport normal. Surplusul de $K^+$ în alimentație este însă lent înlăturat din organism, existînd pericol de hiperkaliemie. Infecțiile bacteriene, hemoliza, stările de inaniție (hipercatabolism proteic endogen), acidoza metabolică aduc și ele riscul hiperkaliemiei. Pe măsura progresiunii IRC, rinichiul are dificultăți din ce în ce mai mari de a echilibra rapid o încărcătură potasică endogenă sau exogenă, existînd o tendință tot mai crescută la hiperkaliemie.

Manifestările de hipokaliemie sînt rareori întîlnite în stadiul al II-lea al IRC, legate de aportul inadecvat (scăzut) sau de pierderile excesive consecutive terapiei diuretice continue și ulterior de folosirea excesivă a rășinilor schimbătoare de ioni.

c) *Metabolismul $Na^+$*. În stadiile al II-lea, al III-lea și al IV-lea al IRC principala caracteristică a „manipulării“ $Na^+$ în nefronii restanți o constituie scăderea reabsorbției fracționale a $Na^+$ filtrat glomerular. Pe de altă parte, cantitatea de $Na^+$ filtrat glomerular scade proporțional cu scăderea FGR. Aceasta înseamnă că aportul sodic trebuie încadrat între două limite de toleranță : limita superioară, de încărcare maximă permisă, determinată de valorile FGR și limita inferioară de aport minimal obligatoriu, determinată de natriureza proporțional crescută față de valorile FGR restant, sub care apar stări de deficit.

În stadiul al II-lea, aportul normal de sodiu adus de alimentație este manipulat normal renal, neapărînd tendința la retenție de sodiu. O supraîncărcare masivă este însă prost tolerată și eliminată lent din organism. Restricția marcată a aportului (ca și pierderile extrarenale crescute : determinate de febră, tulburări digestive) pot duce ușor la deficite ale $Na^+$, constricția SEC, hipovolemie și agravarea insuficienței renale (IR „actuală“).

În stadiile III și IV, pericolele principale țin de accentuarea progresivă a tendinței de retenție a $Na^+$ (și deci și a apei), legate de scăderea FGR.

În aceste stadii, hiponatremia este mai degrabă dovada unui exces de apă (hiponatremie de diluție).

d) *Metabolismul $Ca^{++}$, P și $Mg^{++}$.* Manifestările majore ale perturbării metabolismului fosfocalcic în IRC — osteopatia uremică — sînt în general tardive (se dezvoltă în medie la 5—10 ani, de la debutul IRC).

Modificările biologice sînt, însă, mult mai precoce, fiind observate și în stadiul al II-lea al IRC, mult mai puțin accentuate :

— Nivelurile fosforului sanguin cresc progresiv pe măsură ce se accentuează IRC, începînd de la valori ale clearance-ului creatininei sub 15 ml/min/1,73 $m^2$ ; pericolul de hiperfosforemie este legat în special de aportul de fosfor al regimului (și anume de perturbările dietei) ;

— Nivelurile calcemiei sînt normale sau ușor scăzute inițial ; în stadiile tardive ale IRC se întîlnește frecvent hipocalcemie severă (5—6 mg%), greu corectabilă, însoțită uneori de manifestări caracteristice : tetanie sau convulsii hipocalcemice. Patogenia hipocalcemică este complexă (vezi osteopatia uremică).

În ceea ce privește perturbarea metabolismului magneziului, pe măsura scăderii FGR se observă o creștere progresivă a valorilor $Mg^{++}$ seric.

### 1.17.5.2. TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC

În stadiile avansate ale IRC este constant întîlnită acidoza metabolică cronică, cu acidemie (sub valori ale FGR = 15 ml/min/1,73 $m^2$). Mecanismele responsabile de producerea acidozei metabolice cronice sînt :

— reducerea masei nefronilor funcționali, care nu mai permite eliminarea $H^+$, chiar la aportul normal dietetic de aproximativ 50 mEq/l/$m^2$/zi ;

— scăderea progresivă a FGR împiedică eliminarea acizilor tari rezultați din catabolismul proteinelor din dietă sau al produselor endogene și acumularea acestora în sînge (fosfatemie ↑ , sulfatemie ↑ ) ;

— reducerea excreției urinare a $H^+$ sub forma $NH_4$, observată progresiv tot mai accentuat în IRC ;

— reabsorbția și refacerea tot mai deficitară la nivelul rinichiului a principalului tampon din lichidele extracelulare : $NaHCO_3$. Într-adevăr, nivelele $NaHCO_3^-$ plasmatic se stabilizează la valori de 18—20 mEq/l în condițiile administrării de $NaHCO_3$ p.o. sau i.v., peste această valoare apărînd bicarbonaturie.

Ca urmare a acidozei metabolice cronice și a reducerii tamponului $NaHCO_3/CO_2$, intervin în tamponarea excesului de $H^+$ în lichidele extracelulare și alte tampoane și în primul rînd carbonatul de calciu, mobilizat de la nivelul osului.

### 1.17.5.3. TULBURĂRILE EXCREȚIEI RENALE A PRODUȘILOR DE CATABOLISM AI PROTEINELOR

Sindromul biologic de retenție azotată se înregistrează cînd numărul nefronilor funcționali scade sub 50% ; nivelurile definitorii ale creatininei sanguine (creștere persistentă la valori peste 2 mg%) se realizează cînd valoarea FGR scade sub 40 ml/min/1,73 $m^2$.

În IRC (și în funcție de stadiu la valori tot mai importante) sînt crescute în sînge nivelurile azotului neproteic, ale ureei sanguine, creatininei sanguine, acidului uric sanguin. Concomitent apare retenția altor cataboliți toxici ai proteinelor : biguanidele, acid guanidosuccinic etc.

Nivelele plasmatice ale produșilor de retenție azotată, pentru o anume valoare dată a FGR, depind însă și de alți factori :

a) compoziția regimului alimentar în ceea ce privește aportul caloric și aportul de proteine ;

b) starea de anabolism sau catabolism celular (inaniția sau catabolismul crescut determinat de infecții intercurente, traumatisme, arsuri, hemoliză duc la accentuarea retenției azotate) ;

c) starea de hidratare a organismului, de care este condiționată disponibilitatea de apă la nivelul rinichiului pentru eliminarea cataboliților (în I.R. actuală, în care există deficit de apă extracelulară se observă o accentuare a retenției azotate) ;

d) alte variații ale mediului extracelular (acidoza metabolică este legată de o accentuare a retenției azotate).

Concomitent, ca urmare a reducerii FGR, în IRC se înregistrează retenția și a altor produși de catabolism ai proteinelor : fosfații, sulfații, $H^+$.

### 1.17.5.4. ALTE TULBURĂRI METABOLICE ȘI UNELE TULBURĂRI ENDOCRINE

- În IRC există o scădere a toleranței la hidrocarbonate. Se traduce, la proba de încărcare orală cu glucoză, prin creșterea vîrfului curbei glicemiei provocat de absorbția hidrocarbonatelor și întoarcerea tardivă a glicemiei la valorile normale. Se datorește existenței unui factor dializabil ce inhibă insulina endogenă.
- Frecvent se notează creșterea trigliceridelor plasmatice (ser lactescent) și scăderea colesterolului. În lipidogramă se notează creșterea fracțiunii prebetalipoproteinice. Experimental, modificările au fost reproduse la animal prin acțiunea metilguanidinei (un produs de retenție azotată în IRC). Sub acțiunea sa se notează o tulburare a funcției lipoproteinlipazei postheparinice.
- În IRC nu există modificări importante ale metabolismului proteinelor, exceptînd cele explicate de frenarea anabolismului și prin regimul carențat în proteine. În uremia terminală se notează tulburări ale concentrației aminoacizilor serici (crescuți : citrulina, prolina, cisteina, fenilalanina, acidul aspartic ; scăzuți : alanina, ornitina, tirozina, histidina, metionina, leucina).

Semnificația acestor modificări nu este cunoscută în prezent.

Hipoproteinemia și tulburarea concomitentă a fracțiunilor proteice în electroforeză (albumină ↓, gamaglobuline ↑, creșterea alfa$_2$ și beta) întîlnită în unele cazuri și are explicația în existența unei proteinurii importante.

- În IRC nu există modificări hormonale importante, exceptînd :

— scăderea activității eritropoietinei (vezi modificările hematologice) ;

— scăderea somatomedinei (în relație cu tulburările de creștere somatică ?) ; nivelul hormonului somatotrop este normal.

### 1.17.5.5. MODIFICĂRILE HEMATOLOGICE

Frecvent este întîlnită, în stadiile al III-lea și al IV-lea al IRC, o anemie normocromă, de intensitate moderată pînă la severă. Explicațiile fiziopatologice sînt multiple, iar posibilitățile de influențare terapeutică, cu excepția transfuziilor, sînt minime. Acest aspect sugerează rolul patogenic predominant al deficienței de producție a eritropoietinei. Fig. 1.99 înfățișează modificările hematopoiezei în IRC.

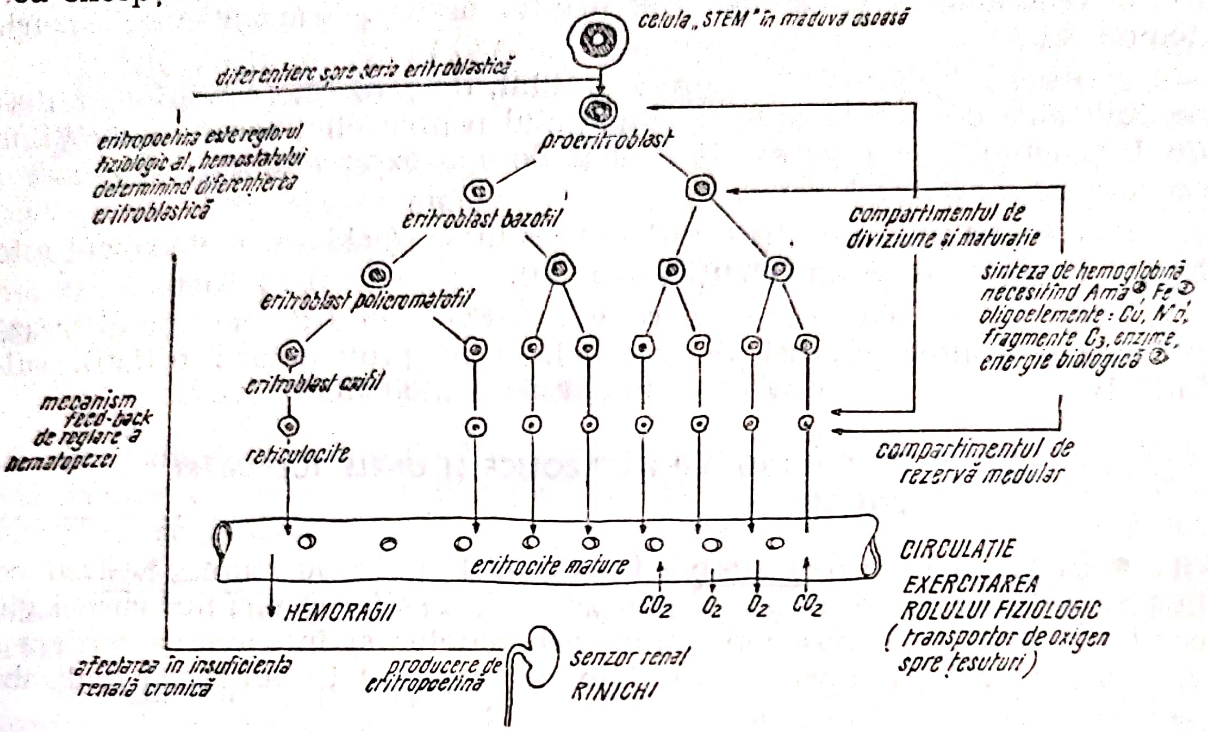

celula „STEM" în măduva osoasă
diferențiere spre seria eritroblastică
eritropoetina este reglorul fiziologic al „hemostatului" determinînd diferențierea eritroblastică
proeritroblast
eritroblast bazofil
compartimentul de diviziune și maturație
eritroblast policromatofil
sinteza de hemoglobină necesitînd Amă②, Fe③ oligoelemente: Cu, Mo, fragmente C3, enzime, energie biologică②
eritroblast oxifil
mecanism feed-back de reglare a hematopoezei
reticulocite
compartimentul de rezervă medular
eritrocite mature
CIRCULAȚIE
HEMORAGII
CO2
O2
O2
CO2
EXERCITAREA ROLULUI FIZIOLOGIC (transportor de oxigen spre țesuturi)
afectarea în insuficiența renală cronică
producere de eritropoetină
senzor renal
RINICHI

*Fig. 1.99.* Modificările hematopoezei în insuficiența renală cronică (reprezentare schematică). Modificările hematopoezei și ale eritrocitelor în insuficiența renală cronică : 1 — scăderea producției de etritropoetină ; 2 — deprimarea eritropoezei legată de modificările celulare secundare toxinelor uremice ; 3 — utilizarea deficientă a fierului ; 4 — scurtarea duratei de supraviețuire a eritrocitelor (hemoliza prin factor extracorpuscular, dializabil ; hematiile uremicului în plasma individului normal au durata de viață normală ; hematiile individului normal au o durată de viață scurtată în plasma de la bolnavul uremic) ; 5 — hemoragiile din insuficiența renală cronică determină pierderi de hematii circulante. Consecința : anemie normocromă, normocitară, moderată → greu influențată terapeutic.

De asemenea, există o hiperleucocitoză care se explică prin trecere crescută în *pool*-ul circulant al leucocitelor din *pool*-ul marginal.

### 1.17.5.6. ANOMALIILE HEMOSTAZEI

În stadiile avansate ale IRC (dar îndeosebi în uremia „terminală") există frecvent manifestări hemoragice, sub forma sîngerărilor mucoase (mucoasa bucală, mucoasa gastrointestinală), purpurei și echimozelor. Timpul de sîngerare este prelungit. Diateza hemoragică se datorește unei anomalii calitative a trombocitelor uremicului :

— reducerea adezivității și agregării plachetare spontane ;
— reducerea agregării plachetare induse de colagen, ADP ;
— scăderea eliberării de factor 3 trombocitar (tromboplastina plachetară).

Numărul de trombocite este, în general, normal și nu există alte anomalii notabile ale factorilor coagulării. Modificările se ameliorează ca urmare a dializei, sugerînd implicarea unei „toxine uremice“ dializabile. În producerea hemoragiilor, un rol important îl joacă descompunerea locală de către bacterii a ureei la nivelul tractului gastrointestinal, favorizînd producerea de inflamație și ulcerații ale mucoasei.

### 1.17.5.7. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

O complicație frecventă a stadiilor avansate ale IRC o constituie hipertensiunea arterială, care pune probleme terapeutice deosebite.

Patogenia ei este legată de mai mulți factori : a) supraîncărcarea cardiovasculară, datorită retenței hidrosaline ; b) hipersecreția de renină la nivelul rinichiului lezat ; prin acțiunea sa asupra polipeptidului, angiotensină, secretat de ficat, se produce angiotensina 1, care prin intervenția enzimei de conversiune plasmatică se transformă în angiotensina 2, care are o acțiune vasoconstrictoare puternică asupra sectorului arteriolar al circulației, determinînd creșterea rezistențelor periferice ; c) rinichiul intact secretă un factor antihipertensiv, identificat de unii autori ca prostaglandina alfa$_2$F. Formele severe de hipertensiune se însoțesc de supraîncărcarea cardiovasculară, semne clinice și E.C.G. de suprasolicitare ventriculară stîngă, insuficiență ventriculară stîngă (edem pulmonar) și manifestări neurologice cunoscute de encefalopatie hipertensivă (cefalee, vărsături, convulsii etc.).

Din punct de vedere terapeutic, este interesantă clasificarea hipertensiunii arteriale din IRC în două forme : a) cea mai frecventă, controlabilă prin dializă, se datorește creșterii conținutului de sodiu total de schimb *(total exchangeable sodium)*, creșterii volumului extracelular și a debitului cardiac ; activitatea reninei plasmatice este scăzută sau normală la acești bolnavi ; b) o formă mai rară și controlabilă doar de nefrectomia bilaterală este caracterizată prin activitatea plasmatică crescută a reninei, angiotensinei, aldosteronului și prin creșterea rezistenței periferice. Dializa nu este eficientă în această formă.

### 1.17.5.8. MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE

A. *Encefalopatia uremică*. Mecanismele de producere sînt considerate în prezent acumularea de substanțe micromoleculare solubile — acidul homovanilic și 5-hidroxiindolacetic — care reduc capacitatea de depurare a celulelor gliale și acționează ca neurotransmițători, ca și diminuarea activității unor sisteme enzimatice cerebrale datorată acumulării de acizi fenolici, amine alifatice sau aromatice. Expresia funcțională este reducerea metabolismului cerebral și scăderea transmiterii sinaptice. Morfologic se notează : zone de demielinizare și necroză ca și leziuni degenerative neuronale (în stratul granular din cerebel).

Din punct de vedere clinic, encefalopatia uremică se traduce prin : ① *Modificări psihice*. Primele semne în ordinea apariției constau de regulă în depresia senzoriului (diminuarea „stării de alertă“), apatie, diminuarea capacității de concentrare, atenției și memoriei. Ulterior, apar tulburări de orientare temporospațială, tulburări perceptuale (malidentificare de persoane și obiecte), iluzii și veritabile halucinații, a căror critică la început este prezentă. În această perioadă bolnavul poate fi agitat și vorbește uneori incoerent, sau poate fi apatic, aparent obosit și preocupat. Aceste manifestări sînt în mod caracteristic variabile, bolnavul avînd scurte perioade de luciditate, cu performanțe psihice adecvate.

În măsura progresiunii insuficienței renale spre uremia terminală, bolnavul devine franc comatos, traversînd diferitele stadii ale comei uremice.

2. *Manifestările motorii*

a) „*Asterixis*". Sub acest nume (derivat din grecescul *sterigma* care înseamnă „fără suport"), se descriu mișcările de lateralitate (unul către altul) ale degetelor, ce se obțin cu o latență de aproximativ 30 secunde, după ce bolnavului i se cere să țină membrele superioare în hiperextensie la nivelul coatelor și articulațiilor radiocarpiene, cu degetele întinse. Aceste mișcări rapide asimetrice și de mică amplitudine constituie un indicator precoce și sensibil în encefalopatia uremică (deși ele pot apare și în alte encefalopatii metabolice). Ele nu reprezintă mișcări involuntare, ci scurte perioade de pierdere a tonusului postural segmentar, al unor grupe musculare, așa cum dovedește electromiografia (scurte perioade de inactivitate electrică musculară, coincizînd cu pierderea tonusului segmentar, urmate de o contracție care restabilește postura).

b) „*Flapping*"-ul coincide și are o semnificație similară cu aceea a *asterixis*-ului, traducîndu-se clinic prin mișcări rapide și aritmice de flexie-extensie în articulațiile metacarpofalangiene și radiocarpiene.

Atît *asterixis* cît și *flapping* apar concomitent cu depresia senzoriului, motiv pentru care se admite că la baza producerii lor stă o disfuncție nervos centrală, neprecizată însă.

c) *Tremorul* este de asemenea un semn precoce de encefalopatie, fiind evidențiabil atît în mișcare (de acțiune), cît și în cazul fixării mîinii în hiperextensie (de postură).

d) *Modificări de tonus*. În stadiile precoce de uremie, tonusul muscular este crescut, uneori asimetric, determinînd anomalii ale mișcărilor de precizie și mersului. Ele se datoresc depresiei mecanismelor corticale inhibitorii asupra trunchiului cerebral. Tardiv, poate apare o atitudine „de decorticare" (membre superioare în flexie, membre inferioare în extensie) sau — mai rar, — postura „de decerebrare" (extensia tuturor membrelor). Un număr dintre bolnavi pot fi însă hipotoni, pot prezenta hemipareze și asimetrie de reflexe osteotendinoase (reversibile după dializă). Hiperkaliemia de însoțire a uremiei, poate determina o tetraplegie flască, ce simulează o polineuropatie motorie acută.

*Tetania* manifestă (spasmul carpopedal) sau latentă (semnul Trousseau etc.) nu sînt rare în uremie, traducînd descărcările neuronale anormale la nivelul nervilor periferici. În mod obișnuit tetania din uremie nu răspunde la administrarea de calciu și apare chiar și în acidoză, care inhibă de regulă tetania hipocalcemică.

e) *Miocloniile multifocale* sînt contracții musculare grosolane ce apar brusc, simetric sau asimetric, interesînd grupe musculare diferite de la un moment la altul, cu predominanță la față și membrele superioare. Uneori au caractere de mișcare coreică sau balism. Ele indică o encefalopatie severă, survin o dată cu stuporul sau coma și se datoresc hiperexcitabilității corticale.

f) *Convulsiile* constituie în uremie manifestări tardive (preterminale) fiind prezente în 1/3 din cazuri. Ele îmbracă aspectul crizelor motorii majore, crizelor focale, sau aspectul de epilepsie parțială continuă (convulsii motorii focale recurente, cu conștiența păstrată, putînd interesa fața sau membrele).

Mecanismul producerii acestora este insuficient precizat, deși reducerea pragului convulsivant este certă. Ele sînt distincte față de convulsiile din encefalopatia hipertensivă din mai multe puncte de vedere (de altfel cele două situații pot coexista).

Astfel, absența hipertensiunii, retinopatiei hipertensive, edemului papilar, a unor semne focale de disfuncție cerebrală (afazie, cecitate corticală), permit eliminarea ușoară a unei encefalopatii hipertensive. Convulsiile la care ne referim aici, nu par legate nici de „intoxicația“ cu apă și nici de hipertensiune, putînd să apară și după dializă („sindrom de dezechilibru“ : vezi mai jos). Ele au o semnificație importantă de diagnostic în encefalopatia uremică, în care coexistă semne de depresie cerebrală și semne de hiperexcitabilitate, spre deosebire de alte encefalopatii metabolice.

g) Prezența *semnelor meningiene* (Kerning I. apare în 1/3 din cazuri), pleiocitozei (aproximativ 1/2 din cazuri) ca și albuminorahiei de peste 0,60 g/l, sînt manifestări datorate alterării permeabilității LCR—creier.

B. *Neuropatia uremică*. Frecvența acesteia atinge 65% dintre bolnavii cu uremie. Este vorba de o polineuropatie mixtă senzitivo-motorie, simetrică, distală și care interesează predominant membrele inferioare, fiind similară (prin caracterele sale), polineuropatiei din alcoolismul cronic, diabet, colagenoze, avitaminoze etc. Plecîndu-se de la observația că hemodializa și, mai ales, dializa peritoneală (care permite dializarea unor substanțe cu greutate moleculară mai mare decît membrana de celofan a rinichiului artificial) ameliorează parțial neuropatia, s-a admis că mecanismul său de producere ar fi legat de acumularea acestor substanțe cu greutate moleculară medie (de tipul monoinozitolului ș.a.). Ipoteza inițială a unor eventuale carențe vitaminice a putut fi exclusă experimental. Histopatologic leziunile constau în demielinizarea segmentară a fibrelor nervoase (predominant a celor groase), de la nivelul nervilor periferici. În microscopia electronooptică se constată fragmentarea tecii Schwann, separarea sa de axolema subiacentă și minore modificări mitocondriale, fără alterări ale neurofilamentelor sau neurotubilor. Aceste leziuni degenerative axonale par să reflecte perturbarea metabolică primară a pericarionului. Ele nu sînt, în orice caz, specifice uremiei, putînd apare în numeroase alte împrejurări și nu se corelează cu anomaliile biologice ale uremiei, exceptînd viteza de conducere nervoasă la nivelul nervului periferic, care se corelează (deși nu strict), cu nivelele creatininemiei.

Din punct de vedere clinic, primele semne ale neuropatiei periferice constau în abolirea reflexelor osteotendinoase și tulburări de sensibilitate profundă (în special vibratorie). Manifestarea cea mai frecventă însă constă în apariția paresteziilor traduse prin senzație de arsură la nivelul membrelor inferioare *(burning feet)*, fiori, înțepături, furnicături, mîncărime etc. Acestea se accentuează vesperal și sînt ameliorate de mișcare. Localizarea lor predilectă este la nivelul gambelor, determinînd o stare de neastîmpăr a picioarelor *(restless-legs syndrome)*, uneori putîndu-se extinde la coapse sau chiar la membrele superioare. Crampele musculare din segmentele distale ale membrelor inferioare constituie o altă manifestare, legată ipotetic fie de o stare de hiperhidratare musculară, fie de acțiunea toxică a unor substanțe neprecizate încă, asupra mușchiului sau plăcii motorii.

### 1.17.5.9. INSUFICIENȚA MIOCARDICĂ

Deși multe din manifestările clinice întîlnite (staza venoasă, hepatomegalia de stază, refluxul hepatojugular, cardiomegalia constatată radiologic) pot fi explicate prin supraîncărcarea cardiovasculară (retenție de $Na^+$ și $H_2O$, creșterea volumului spațiului extracelular), în fazele terminale ale IRC poate apare insuficiența cardiacă adevărată (insuficiență miocardică).

Explicațiile producerii sale, în afara acțiunii posibile a supraîncărcării cardiovasculare, sînt multiple :

— suprasolicitarea ventriculară stîngă, ca urmare a hipertensiunii sistemice ;

— tulburarea eliberării de energie la nivel miocardic (insuficiență miocardică „energodinamică" Hegglin), ca urmare a acțiunii toxinelor uremice asupra enzimelor celulei miocardice ;

— perturbările ionice ($K^+$, $Ca^{++}$, $Na^+$), tulburarea gradientelor ionice intra/extracelulare la nivelul fibrei miocardice, perturbările osmolarității mediului intra- și extracelular.

În orice caz, clinic există o corelație netă între insuficiența miocardică, hipertensiunea arterială și congestia circulatorie, în sensul că ameliorarea uneia dintre situații, cînd coexistă, duce la ameliorarea în paralel și a celorlalte.

### 1.17.5.10. ÎNTÎRZIEREA CREȘTERII ȘI MATURAȚIEI SEXUALE

Este constant întîlnită în IRC la copil.

Patogenia sa este complexă și încă insuficient elucidată (M. Broyer).

a) *Creșterea copiilor în IRC tratată conservator.* Gradul inhibării creșterii scheletice este variabil, în funcție de vîrstă (primele 6 luni de viață sînt critice, instalarea precoce a IRC conduce la perturbare definitivă și marcată a creșterii), de tipul bolii renale cronice care a condus la insuficiență renală (vezi mai jos), ca și de necesitățile metabolice asociate IRC. O valoare a FGR$\leqslant$25—30 ml/min/1,73 m$^2$ a fost socotită ca valoarea prag de la care creșterea devine perturbată, dar această cifră are doar o semnificație statistică.

Pubertatea — care se instalează tardiv, uneori după 18 ani ! — constituie o altă perioadă critică pentru perturbarea creșterii în IRC : puseul de creștere pubertar este mai redus și se întinde pe o durată de timp mai lungă, talia finală fiind mult mai mică decît cea estimată conform potențialului genetic de creștere.

b) *Creşterea la copiii cu IRC incluşi în programele de hemodializă cronică* este, de asemenea, constant perturbată, iar pubertatea şi maturaţia scheletică rămîn, şi în această condiţie, întîrziate.

c) Creşterea copiilor cu IRC trataţi prin dializă peritoneală iterativă, deşi încă puţin studiată, pare să fie similară acelcia inclusă în programele de hemodializă cronică.

d) *Creşterea şi dezvoltarea după transplantul renal* este apreciată încă contradictoriu, dar pare mai bună decît în cazul tratamentului conservator sau al programelor de dializă cronică.

*Factorii care pot interfera cu procesul normal de creştere şi maturaţie osoasă şi sexuală sînt :*

- *Boala renală care a condus la IRC* (de exemplu cistinoza şi sindroamele nefrotice cu proteinurie masivă şi permanentă conduc la tulburări de creştere severe înainte de instalarea insuficienţei renale severe).
- *Tulburările metabolismului hidroelectrolitic şi acidobazic :*

— acidoza cronică (corecţia acesteia în acidozele tubulare conduce la reluarea creşterii ; acidoza intervine şi în rinichiul hipoplastic şi pielonefrita cronică) ;

— hiperosmolaritatea cronică datorată hipostenuriei (corecţia hiperosmolarităţii în diabetul insipid nefrogen poate restabili creşterea ; există dovezi că hiperosmolaritatea cronică poate juca un rol major în determinarea perturbării creşterii în unele nefropatii ca nefronoftizia, încă înainte de instalarea insuficienţei renale avansate) ;

— depleţia cronică de $K^+$ (în sindromul Bartter creşterea se ameliorează sub terapie eficientă de substituţie cu potasiu ; a fost postulat rolul acesteia şi în cazul dializelor iterative, ca o consecinţă a acestora) ;

— depleţia de P (incriminată în perturbarea creşterii la bolnavii dializaţi ca şi după transplantul renal, dar rolul său exact nu este încă precizat).

- *Hipertensiunea arterială* intervine probabil prin determinarea unei anorexii severe la bolnavul uremic.
- *Osteodistrofia renală* poate sta la baza „nanismului renal", în special în cazurile de insuficienţă renală cronică, cu evoluţie îndelungată şi în absenţa tratamentului preventiv adecvat (vezi mai jos). Creşterea poate fi ameliorată la bolnavii cu osteodistrofie renală severă după tratamentul cu vitamină D şi/sau după paratiroidectomie.
- *Perturbările hormonale şi metabolice*. În afara tulburărilor endocrine, descrise anterior, s-au evidenţiat o multitudine de perturbări metabolice în IRC, rezultatul intervenţiei probabile a unor peptide inhibitorii dializabile, acumulate în plasma bolnavilor : tulburarea utilizării glucozei şi aminoacizilor, blocajul enzimatic pe calea metabolică a unor aminoacizi ca fenilalanina, inhibiţia sintezei proteinelor, inhibiţia încorporării timidinei în măduva osoasă ş.a. Cel puţin parţial responsabilă apare însă în prezent a fi doar deficienţa somatomedinei, deoarece restaurarea activităţii plasmatice a acesteia se produce în paralel cu ameliorarea ratei de creştere la copilul uremic după transplantul renal.
- *Malnutriţia protein-energetică*. Limitarea aportului prin anorexie şi vărsăturile cronice la copilul cu insuficienţă renală cronică, ca şi unele semne clinice şi biologice de malnutriţie (greutatea redusă în raport cu talia, reducerea masei celulare, raport scăzut aminoacizi esenţiali/amino-

acizi neesențiali în ser) au pus cu fermitate problema intervenției sale în determinarea perturbărilor de creștere și dezvoltare. Rolul aportului energetic nu pare însă a fi esențial în explicarea tulburărilor de creștere, ca și al aportului proteic, excepție făcînd cazurile cu restricții dietetice importante ale proteinelor. Mai mult, aportul proteic trebuie să fie apropiat de un optimum situat în vecinătatea valorilor pentru copilul normal cu aceeași talie*.

*Factorii ce pot perturba creșterea copiilor după transplant renal* sînt :

- corticoterapia cu doze mari (inhibă secreția și acțiunea hormonului somatotrop, inhibă activitatea somatomedinei, deprimă sinteza ADN, inhibă creșterea celulară în țesutul osos, suprimă absorbția intestinală a calciului, produce hiperfosfaturie ș.a.m.d.) ;
- reacția de rejet a grefei ;
- proasta funcționalitate a rinichiului transplantat.

### 1.17.5.11. MANIFESTĂRILE DIGESTIVE

În stadiul final al IRC manifestările digestive sînt frecvente și trenante. Apetitul scade progresiv, buzele sînt uscate, aspre, crăpate, acoperite de cruste sîngerînde. Frecvent se notează stomatită și sîngerări bucale. Subiectiv, bolnavul acuză gust rău în gură, obiectiv se depistează *foetor*-ul amoniacal. Limba este uscată, acoperită de un depozit brun-negricios. Vărsăturile sînt constante și supărătoare. Survin neașteptat, uneori conținutul lor prezintă striuri de sînge ; diareea (alături de tulburările neurologice) poate cauza incontinență fecală.

Patogenia manifestărilor gastrointestinale este complexă și parțial neexplicată.

*a*) tubul digestiv constituie un loc de eliminare (minoră cantitativ) a ureei ; sub acțiunea florei intestinale se eliberează produși de metabolism ai ureei, iritanți pentru mucoase, și care determină inflamații ale mucoasei gastrointestinale (anatomopatologic, de exemplu, se găsesc ulcerații ileocolice superficiale, sîngerînde, care sînt atribuite descompunerii locale a ureei) ;

*b*) s-a demonstrat existența unui edem al mucoasei tubului digestiv, legat probabil de tulburările hidroelectrolitice ;

*c*) polipneea acidotică și scăderea rezistenței la infecții, alături de factorii descriși și de deficiențele vitaminice din dietă explică leziunile bucale ;

*d*) pentru greață și vărsături, ca și pentru anorexie nu există încă o explicație satisfăcătoare. Originea lor pare să fie centrală.

### 1.17.5.12. MODIFICĂRILE CUTANATE

În stadiul de uremie terminală se notează frecvent manifestări cutanate** : uscăciunea pielii, escoriații, erupții nespecifice, depozitare de cristale de uree în piele. Sînt expresia tulburărilor de hidratare, ca și a eliminării de uree transcutanat.

---

* Un aport exagerat creează riscul de acumulare al produșilor de catabolism, pe cînd o diminuare exagerată a proteinelor în dietă este legată de riscul malnutriției proteice !

** Pruritul poate apare precoce.

### 1.17.5.13. MANIFESTĂRILE CARDIOPULMONARE SPECIFICE ÎN STADIILE TERMINALE ALE IRC *

a) *Pericardita uremică* este o pericardită serofibrinos-hemoragică („uscată“). Se manifestă prin durere retrosternală și disconfort toracic. De-a lungul marginii stîngi a sternului se percepe frecătura, ritmată de zgomotele cordului. Rareori, cantitatea de lichid în cavitatea pericardică este crescută considerabil („pericardită exsudativă“), conducînd la tamponament cardiac (matitate precordială crescută ; radiologic, dublu contur și pulsații diminuate ale marginilor opacității ; zgomote cardiace îndepărtate ; puls paradoxal ; semne de insuficiență cardiacă hipodiastolică ; E.C.G. ; microvoltaj al conducerilor precordiale, interval ST deprimat). Pericardita uremică este un element de prognostic prost.

b) *Infiltratele pulmonare bilaterale,* fără simptomatologie clinică („plămînul uremic“). Se pot datora fie manifestărilor de insuficiență cardiacă (edem pulmonar), fie creșterii permeabilității capilare. Sînt reversibile în cursul dializei.

c) *Pleurezia „uremică“* se manifestă prin frecătură pleurală, semne de lichid. De obicei, volumul exsudatului este moderat, cînd este bilaterală poate reflecta hiperhidratarea.

### 1.17.5.14. SCĂDEREA REZISTENȚEI LA INFECȚII

Este cunoscută susceptibilitatea deosebită la infecții intercurente a bolnavilor cu IRC. Infecțiile intercurente constituie o cauză a agravărilor (IR actuală) și o importantă cauză de deces. S-a dovedit că imunitatea celulară este deprimată în IRC ; intervin și numeroși factori favorizanți locali.

Cele mai frecvente și mai grave complicații infecțioase sînt :

a) *Pneumoniile bacteriene* care sînt favorizate și de vărsături, deprimarea tusei, edemul interstițial și alveolar pulmonar, de polipneea acidotică care duce la uscarea mucoaselor respiratorii și scăderea activității ciliare. Sînt date cel mai frecvent de stafilococ, streptococ, germeni Gram-negativi. Frecvent, sînt implicate infecțiile de spital. Clinic și radiologic se manifestă ca bronhopneumonie.

b) *Infecțiile urinare* sînt favorizate de oligurie și de cateterismul vezical, care trebuie restrîns drastic la bolnavul cu IRC.

c) *Septicemiile*, cu punct de plecare deseori de la diferitele manevre instrumentale (cateterism vezical) sau de mică chirurgie practicate (denudare, septicemii de „cateter“). Au evoluție gravă și mortalitatea deosebit de crescută ; frecvent se realizează cu germeni polirezistenți („de spital“).

### 1.17.5.15. MODIFICĂRILE OSOASE ÎN IRC, OSTEOPATIA UREMICĂ

Țesutul osos al copilului este interesat în I.R. cronică cu o deosebită constanță. Față de adult, există unele particularități notabile :

— osteopatia uremică se instalează mai rapid, datorită ritmului deosebit de reînnoire osoasă : pînă la 50%/an în primii ani de viață, față de 3—5%/an la adult ;

---

* Și în acest stadiu alte complicații cardiovasculare frecvente sînt : HTA și insuficiența cardiacă.

— în afara tulburărilor de structură osoasă, comune cu ale adultului, se observă constant perturbări ale creșterii oaselor lungi și ale oaselor de membrană (exemplu : maxilarul inferior) și întîrziere a maturației scheletice.

*Osteopatia uremică* cuprinde :

— tulburări de creștere și maturație osoasă ;

— modificări ale structurii osoase (osteodistrofia uremică).

*Tulburările dezvoltării osoase :* viteza de creștere în lungime a oaselor lungi este încetinită sau nulă ; maturația osoasă (apreciată pe baza osificării nucleilor epifizari și carpieni) este întîrziată ; raportul vîrstă osoasă/vîrstă staturală este aproximativ egal cu 1 ; deși pubertatea este întîrziată, ea se produce la o vîrstă osoasă de 12—13 ani, la fel ca la individul normal* ;

Cauzele tulburărilor de dezvoltare osoasă sînt multiple, incluzînd : insuficiența de aport caloric și proteic (pe primul plan), acidoza metabolică cronică, negativitatea cronică a balanței calciului, terapia prelungită cortizonică sau imunosupresivă la care sînt supuși unii bolnavi. Nu sînt dovezi că întîrzierea de creștere și maturație osoasă se datorește unor deficiențe hormonale.

*Osteodistrofia uremică* se instalează, în general, după cîțiva ani de evoluție a I.R. cronică. *Manifestările clinice* se includ în tabloul „rahitismului renal“ : tumefacții metafizare, mătănii condrocostale, șanț subpectoral, înfundare xifoidiană sau proeminență sternală, *genu valgum* sau *genu varum*, *coxa valga*, incurbare tibială. În cazurile grave se semnalează dureri osoase considerabile, deformări mari ale oaselor lungi, fracturi, decolări epifizodiafizare la nivelul genunchilor și articulațiilor tibiotarsiene, conducînd la invaliditate.

*Manifestările radiologice* sînt multiple, incluzînd :

— osteoporoză (subțierea corticalelor osoase, trabeculele osoase sînt subțiri și spațiate de zone areolare largi) ;

— imaginile de la joncțiunea epifizo-diafizară sînt similare acelora din rahitismul carențial comun (lățirea zonei epifizare, metafizele sînt însă asimetrice și oblice, nu dispuse în cupă ; aspect franjurat, lățirea cartilajului de creștere) ;

— anomalii radiologice similare cu cele întîlnite în hiperparatiroidismul primar : resorbție osoasă subperiostică la nivelul falangelor terminale, metacarpienelor, extremității inferioare a radiusului și cubitusului ; osteoscleroză în special la nivelul bazei craniului și vertebrelor ; mai rar, calcificări metastatice subcutanate și arteriale.

Tablou *biologic :*

— cel mai constant semn este creșterea fosfatazelor alcaline ;

— nivelul fosforului seric este crescut (peste 6 mg%) ;

— calcemia este scăzută (între 6—8 mg%) ;

— raportul Ca/P este scăzut și chiar inversat ;

— absorbția intestinală a calciului este scăzută** ;

---

* Decalajul apariției pubertății se înțelege, dat fiind faptul că bolnavul uremic ajunge mai tîrziu ca normalul la această vîrstă de maturație osoasă.

** STANBURY S. W., citat de Kaplan B. S., Drummond K. N., p. 391 în “Pediatric nephrology”, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.

— concentrația plasmatică a PTH este crescută precoce (la valori ale FGR sub 80 ml/min/1,73 $m^2$) ;

— în fazele avansate ale IRC, nivelurile circulante ale 1-25 dihidroxicolecalciferolului sînt mult scăzute.

*Modificările histologice osoase* sînt precoce, devansînd apariția modificărilor radiologice și clinice caracteristice : atrofia țesutului osos, dezvoltarea excesivă a zonei osteoide ; resorbția osoasă ; zone de osteoscleroză ; masa de țesut osteoid nemineralizat este considerabilă și viteza de formare a țesutului osos este considerabil scăzută.

*Fiziopatologia osteodistrofiei uremice.* Mecanismele de producere ale osteodistrofiei renale sînt complexe, incluzînd :

a) *Efectele acidozei metabolice cronice asupra osului.* Ca urmare a scăderii tamponului : bicarbonat seric/$CO_2$ și a retenției cronice de $H^+$ în IRC, se eliberează în cantități crescute carbonat de calciu din os, care tamponează cantități considerabile de $H^+$. Existența acestui mecanism este probată de faptul că în os conținutul de carbonați este scăzut la bolnavul uremic, ca și de efectele favorabile pe care corecția acidozei cu $NaHCO_3$ *per os* le are asupra bilanțului calcic la copilul uremic.

b) *Creșterea fosforului seric, ca urmare a reducerii FGR.* La valori ale FGR sub 25 ml/min/1,73 $m^2$, fosforul seric crește. Anterior acestei valori scăzute a FGR, există eliminări crescute, compensatorii, de P, în urina bolnavului uremic. Ele se produc sub acțiunea secreției crescute de PTH care duc la modificările de osteită fibroasă descrise anterior.

c) *Rezistența la vitamina D.* S-au acumulat dovezi considerabile că în patogenia osteodistrofiei uremice, tulburarea mecanismelor de acțiune dependente de vitamina $D_3$ este implicată în proporție însemnată :

— la bolnavul cu IRC, absorbția intestinală a $Ca^{++}$ este scăzută, bilanțul calcic este negativ ;

— există hipocalcemie cu dezvoltarea fenomenelor de hiperparatiroidism secundar ;

— dezvoltarea considerabilă a țesutului osteoid ;

— nivelul scăzut de metabolit activ seric, al vitaminei $D_3$ (1,25 dihidroxi) în fazele avansate ale IRC ;

— rezultatele profilactice obținute prin administrarea de vitamina D în doze mari la bolnavul uremic.

Conform datelor cunoscute în prezent, rinichiul are un rol enzimatic deosebit în transformarea vitaminei D în metabolitul său activ 1,25 dihidroxicolecalciferolul ; la acest nivel are loc hidroxilarea în poziția 1. De aici decurg modificările observate în IRC :

— absorbția intestinală a $Ca^{++}$ este — cel puțin în parte — dependentă de proteinele de transport vitamino-D-dependente (exemplu : *calcium binding protein*) ; vitamina D în doze mari ameliorează absorbția intestinală a $Ca^{++}$ în IRC ; derivatul 1-hidroxilat joacă un rol important în reglarea absorbției intestinale a calciului ;

— un alt organ țintă al derivatului activ (1,25 dihidroxicolecalciferolul) al vitaminei $D_3$ este țesutul osos unde favorizează eliberarea calciului de pe proteina transportoare, creșterea concentrațiilor locale de calciu și punerea ionului la dispoziția țesutului osteoid pentru mineralizare ; la acest nivel acționează în consens cu parathormonul ;

— vitamina D are o acțiune însemnată în evoluția normală a cartilajului de creștere.

Rezistența crescută la vitamina D în osteodistrofia uremică este explicată, în principal, prin două mecanisme :

— scăderea sintezei 1,25 dihidroxicolecalciferolului în IRC ;

— existența unor inhibitori ai acțiunilor vitaminei D asupra cartilajului și țesutului osos (concentrație crescută a pirofosfaților, creșterea fluoremiei care favorizează dezvoltarea țesutului osteoid, inhibiția toxică a liziloxidazei care transformă colagenul solubil în colagen insolubil pe care se depun cristalele de hidroxiapatită, conținînd calciu, existența unor peptide serice care inhibă calcificarea cartilajului).

d) *Hiperparatiroidismul*. Stimulul intrării în joc a hipersecreției de PTH îl constituie scăderea calciului seric, creșterea fosforului seric, modificarea raportului Ca/P. Acțiunea sa tinde la restabilirea raportului prin creșterea eliminării urinare a fosforului și mobilizarea calciului din os sub acțiunea permisivă a vitaminei D.

În IRC există două tipuri de hiperparatiroidism :

α) secundar, suprimat prin perfuzia de calciu ;

β) terțiar, nesuprimat prin perfuzia de calciu, autonomizat. Acesta din urmă este responsabil de manifestări severe, care nu dispar decît după ablația subtotală a paratiroidelor.

Fiziopatologia și principalele manifestări ale osteopatiei uremice sînt înfățișate în fig. 1.100.

### 1.17.6. TABLOU CLINIC

Majoritatea sindroamelor clinico-biologice ale IRC la copil au fost detaliate anterior (vezi punctul 1.17.5), ca și etapele evolutive ale acesteia (vezi punctul 1.17.4).

În cele ce urmează vom insista doar asupra modalității de prezentare la medic și asupra datelor anamnestice și de examen obiectiv caracteristice IRC, din dorința de a avea un tablou unitar, schematizat, al datelor clinice și de a furniza elemente esențiale pentru diagnostic.

*1.* În orice etapă a evoluției IRC, anamneza și examenul obiectiv pot decela simptome și semne ale bolii de bază (boala sistemică sau nefropatia primară care a evoluat spre IRC).

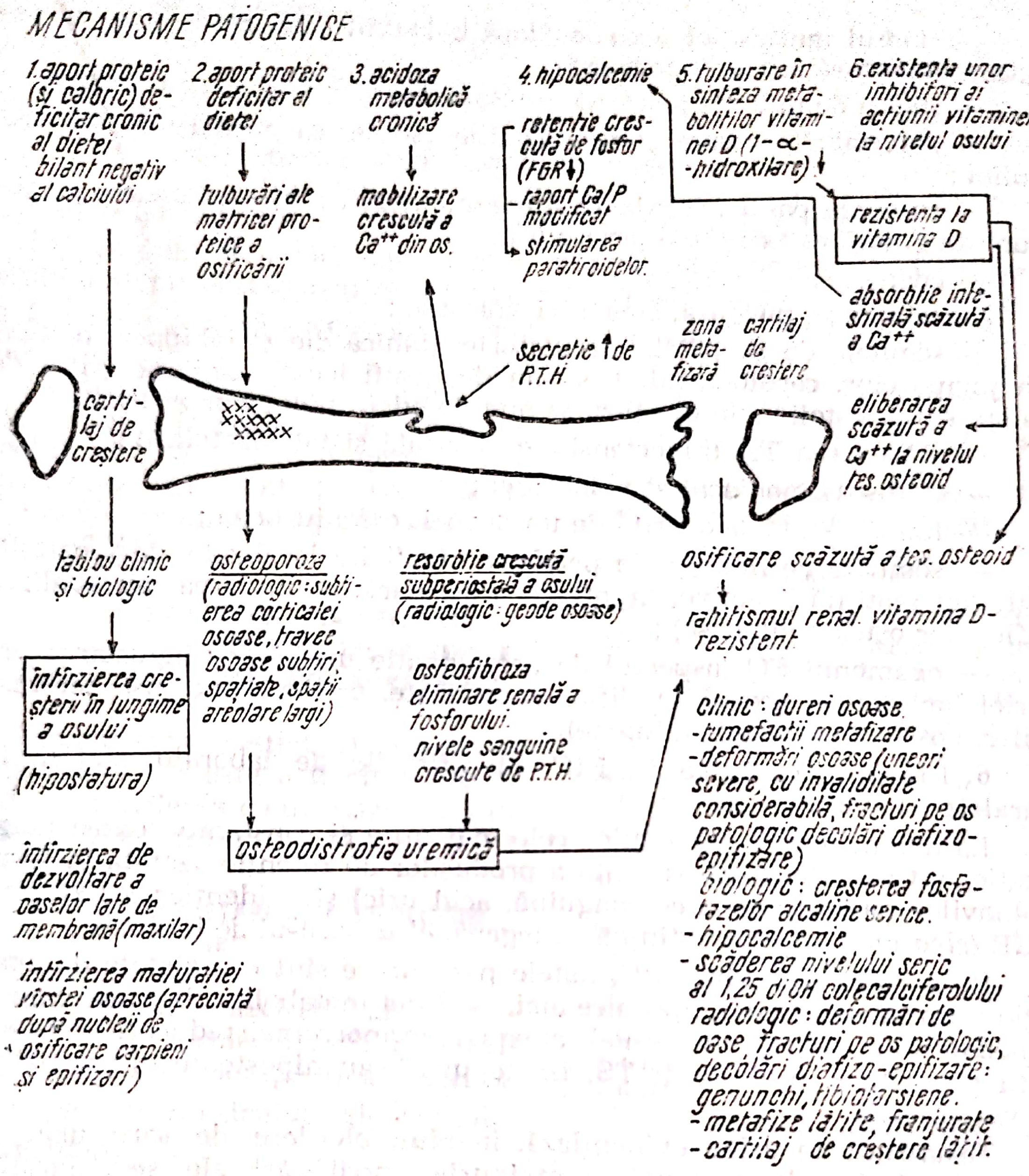
*2.* Debutul este de obicei insidios, cu semne nespecifice : astenie, fatigabilitate, cefalee, anorexie, greață*.

*3.* În momentul prezentării la medic și stabilirii diagnosticului bolii, tabloul clinic se completează de obicei cu semne mai specifice : poliurie, polidipsie, edeme faciale discrete, edeme generalizate moderate, instalate progresiv, paloare, prurit cutanat, dureri osoase, întîrzierea creșterii somatice, parestezii localizate și deficite specifice localizate ale sensibilității și/sau ale motilității, hipotonie musculară, crampe musculare.

*4.* Cînd tabloul IRC este complet constituit, anorexia, astenia și fatigabilitatea devin pronunțate. Pot exista vărsături, diaree (uneori sangui-

---

* Uneori depistarea IRC se face pe baza descoperirii la un examen „de rutină" a retenției azotate !



MECANISME PATOGENICE
1. aport proteic (și caloric) deficitar cronic al dietei
bilanț negativ al calciului
2. aport proteic deficitar al dietei
tulburări ale matricei proteice a osificării
3. acidoza metabolică cronică
mobilizare crescută a Ca++ din os.
4. hipocalcemie
retenție crescută de fosfor (FGR↓)
raport Ca/P modificat
stimularea paratiroidelor.
5. tulburare în sinteza metabolitilor vitaminei D (1-α-hidroxilare)↓
6. existența unor inhibitori ai acțiunii vitaminei D. la nivelul osului
rezistența la vitamina D
absorbție intestinală scăzută a Ca++
secreție ↑ de P.T.H
zona metafizară
cartilaj de creștere
carti-laj de creștere
eliberarea scăzută a Ca++ la nivelul țes. osteoid
tablou clinic și biologic
osteoporoza (radiologic: subțierea corticalei osoase, travec osoase subțiri, spațiate, spații areolare largi)
resorbție crescută subperiostală a osului (radiologic: geode osoase)
osificare scăzută a țes. osteoid
rahitismul renal. vitamina D-rezistent
întîrzierea creșterii în lungime a osului
(hipostatura)
osteofibroza
eliminare renală a fosforului.
nivele sanguine crescute de P.T.H.
osteodistrofia uremică
clinic: dureri osoase.
-tumefacții metafizare
-deformări osoase (uneori severe, cu invaliditate considerabilă, fracturi pe os patologic decolări diafizo-epifizare)
biologic: creșterea fosfatazelor alcaline serice.
- hipocalcemie
- scăderea nivelului seric al 1,25 diOH colecalciferolului
radiologic: deformări de oase, fracturi pe os patologic, decolări diafizo-epifizare: genunchi, tibiotarsiene.
- metafize lățite, franjurate
- cartilaj de creștere lățit.
întîrzierea de dezvoltare a oaselor late de membrană (maxilar)
întîrzierea maturației vîrstei osoase (apreciată după nucleii de osificare carpieni și epifizari)

*Fig. 1.100.* Osteopatia uremică — reprezentare schematică.

nolentă), astenie psihică, confuzie, dezorientare, edeme și oligurie. Hipertensiunea arterială, acidoza, retenția hidrosalină și anemia pot produce simptome de congestie circulatorie și/sau insuficiență cardiacă : tahipnee, dispnee, hepatomegalie (plenitudine și jenă dureroasă în hipocondrul drept), meteorism. Cefaleea este o problemă obișnuită ; uneori se notează prezența de convulsii.

5. Examenul obiectiv — depinzînd și de stadiul și severitatea IRC — trebuie să vizeze următoarele aspecte :

— măsurarea greutății corporale, a taliei și compararea cu standardele vîrstei ;

— stadiul maturației sexuale (dacă bolnavul este, cronologic, în perioada pubertară sau prepubertară) ;

— starea de nutriție ;

— deformările osoase și tumefacțiile osoase ca urmare a osteodistrofiei ;

— culoarea palid „murdară" a tegumentelor, care sînt uscate, cu leziuni de grataj, ca urmare a pruritului ;

— edemele ;

— echimoze, purpură, sîngerări mucoase ;

— semnele de congestie circulatorie (tahicardie și tahipnee, distensia jugularelor, cardiomegalie) și/sau de insuficiență cardiacă (ritm de galop, suflu sistolic „de ejecție", semne de edem pulmonar acut) ;

— măsurarea TA (hipertensiune arterială sistolodiastolică) ;

— mirosul amoniacal al respirației ;

— limbă uscată, acoperită de un depozit cafeniu-brun ;

— semnele de neuropatie periferică (deficite localizate ale sensibilității sau motilității active, hipotonie musculară, diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase) ;

— examenul FO (aspectul de „retinopatie uremică" : îngustarea arteriolelor renale, exsudate difuz repartizate, predominînd însă perivascular, posibil hemoragii retiniene).

6. Datele paraclinice în IRC. Modificările de laborator sînt și ele paralele cu evoluția IRC.

La debut, datele paraclinice cele mai utile și constante pentru diagnostic sînt : creșterea persistentă a produșilor de retenție azotată în serul bolnavilor (creatinină, uree sanguină, acid uric) și evidențierea reducerii FGR (*clearance*-ul de creatinină endogenă, *clearance*-ul de inulină).

Pe măsura avansării IRC, datele paraclinice sînt completate de apariția : hiperfosfatemiei, hipocalcemiei, acidozei metabolice, hiperkaliemiei, hiponatremiei, hipoproteinemiei, anemiei normocrome, reducerii adezivității plachetare, prelungirii TS, izostenuriei sau hipostenuriei rezistente la vasopresină.

Examenul de urină evidențiază, în plus, pierdere de sare urinară, calciurie, fosfaturie crescută, proteinurie, modificări ale sedimentului urinar compatibile cu nefropatia cauzală.

Examenul radiologic evidențiază drept modificări caracteristice :

— manifestările de congestie circulatorie : cardiomegalie, hipertrofia ventriculului stîng, dilatație aortică, exsudate pulmonare (edem pulmonar), revărsat pleural ;

— manifestările osteopatiei uremice : demineralizare, trabeculare grosolană, eroziuni osoase zonale, subțierea sau pierderea cortexului, modificări „rahitice", zone de osteoscleroză, întîrzierea vîrstei osoase, în cazurile avansate, deformări osoase, în special ale coapselor și gambelor. Locurile în care modificările radiologice osoase se depistează cel mai constant sînt cele din ariile de creștere osoasă rapidă (humerus, genunchi, articulația tibiotarsiană, extremitatea laterală a claviculei).

## 1.17.7. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv impune următoarele etape :

### 1.17.7.1. STABILIREA DIAGNOSTICULUI DE IRC

Se face pe baza datelor clinice caracteristice (vezi cap. 1.17.6).

În perioada de debut, cînd datele clinice pot fi necaracteristice, ne sprijinim și pe căutarea în anamneza bolnavului a unor date personale sau familiale care să accentueze gradul de suspiciune al unei IRC (tabelul 1.86).

*Tabelul 1.86*

**Sindroame și boli care se asociază cu boli sau malformații renale**
(după B. S. Kaplan,
K. N. Drummond)

Găsirea lor în anamneza bolnavului sau în anamneza familială accentuează gradul de suspiciune al unei IRC în prezența datelor clinice necaracteristice de debut :

Sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl
Sindromul Turner (XO)
Sindromul *prune belly*
Sindromul Potter
Sindromul Meckel
Sindromul Alport
Sindromul *nail-patella*
Anemia aplastică Fanconi
Scleroza tuberoasă Bourneville
Lipodistrofia
Boala Fabry
Cistinoza

Pentru confirmarea diagnosticului se fac o serie de explorări de laborator (tabelul 1.87 B) care-și propun și stabilirea prezenței eventuale a complicațiilor severe care pot agrava IRC (tabelul 1.87 A).

### 1.17.7.2. STABILIREA PREZENȚEI COMPLICAȚIILOR SEVERE CARE POT AGRAVA IRC

Enumerarea acestora și examenele de laborator indicate a fi efectuate de urgență în vederea confirmării lor este prezentată în tabelul 1.87, A și B.

### 1.17.7.3. STABILIREA ETIOLOGIEI IRC

Cunoașterea cauzei IRC are importanță în orice formă, permițînd stabilirea unor măsuri terapeutice specifice, evaluarea prognosticului și ritmului progresiunii.

Stabilirea etiologiei implică și recunoașterea cauzelor de IRC „reversibilă", adică a acelor forme etiologice în care îndepărtarea cauzei permite întreruperea progresivității, menținerea unei cantități de țesut renal rezidual compatibilă cu o perioadă de viață prelungită (vezi tabelul 1.88).

Investigațiile vor fi, deci, amplificate, vizînd etiologia IRC (tabelul 1.88).

### 1.17.7.4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

IRC, în prezența tabloului caracteristic, pune relativ puține probleme. Este de făcut diferențierea între IRC și IR „actuală" (vezi și cap. IRA).

A. *Complicațiile severe în IRC care pot agrava evoluția acesteia*

Complicații „amenințătoare de viață“
1. Supraîncărcarea cu sodiu și apă
2. Acidoza metabolică severă
3. Hiperkaliemia
4. Hipertensiunea arterială severă necontrolată
5. Supraîncărcarea cardiovasculară și insuficiența cardiacă (miocardică)
6. Deshidratarea și hipovolemia prin incapacitatea de conservare a $H_2O$ și electroliților de către rinichi în IRC, în prezența unui aport inadecvat, pierderi grastrointestinale etc.
7. Infecțiile (pulmonare, ITU, sistemice)
8. Hipocalcemia
9. Hemoliza
10. Traumatisme
11. Obstrucția căilor urinare intrarenale (cristale de acid uric) sau extrarenale (calculi, închiderea sau obstruarea orificiului de nefrostomie etc.)
12. Tulburări ale concentrației electroliților plasmatici care duc secundar la tulburarea funcției renale (hipercalcemie, hipokaliemie)
13. Nefrotoxicitatea prin medicamente (aminoglicozide) și alte substanțe endogene

B. *Examene paraclinice indicate de urgență pentru confirmarea diagnosticului și depistarea complicațiilor severe în IRC* (modificat după B. S. Kaplan, K. N. Drummond)

În ser: — ionogramă ($Na^+$, $K^+$, $Cl^-$, $Ca^{++}$, P, $HCO_3^-$)
— creatinină sanguină, uree sanguină, acid uric

În sînge: hematocrit, Hb, număr leucocite și formulă leucocitară, nr. trombocite, hemocultură

În sînge capilar: examenul EAB prin micrometoda Astrup (pH act., BE, $pCO_2$ act., BT, BS, BA, $CO_2t$)

TS, TC

ECG

Rg. cardiopulmonară

Rg. abdominală pe gol

În urină: urocultură, examenul microscopic al sedimentului, pH, densitate urinară sau osmolaritate urinară, ionogramă urinară ($Na^+$, $K^+$, $Ca^{++}$, $HCO_3^-$), colectarea urinilor/24 ore pentru măsurarea diurezei, excreției de proteine și electroliți

Investigații funcționale: — FGR (*clearance* de creatinină endogenă sau *clearance* de inulină);
— probă de concentrație (eventual și pe diluție* sau densități urinare fracționate, pe probe spontan emise)

---

* În faza oligurică a IRC, practicarea probei de diluție poate fi periculoasă, risc de „intoxicație cu apă“!

*Tabelul 1.88*

### Investigații pentru stabilirea etiologiei IRC
(modificat după B. S. Kaplan, K. N. Drummond)

*În ser și sînge:*

- $\beta_1C$ globulină (complement seric prin metoda imunohemolizei)
- celule LE, anticorpi antinucleari
- electroforeza proteinelor serice
- colesterol, lipemie
- evidențierea complexelor imune circulante
- picătură groasă pentru malarie
- imunogramă
- evidențierea anticorpilor serici pentru Ag cei mai cunoscuți a fi implicați în boli de complexe imune: ASLO, HBs, virus Epstein-Barr etc.
- autoanticorpi

*Tabelul 1.88* (continuare)

---

*Examene radiologice :*
- urografie i.v.
- cistografie micțională
- uretrocistogramă retrogradă

*Puncție-biopsie renală :*
- examen histologic
- imunofluorescență cu antiseruri specifice (anti-$\beta_1$C globulină, anti IgG, anti IgM, anti IgA)
- microscopie electronică

*Cauze de insuficiență renală cronică reversibilă*
- Uropatiile malformative obstructive ± ITU
- Hipertensiunea renovasculară
- Glomerulopatia din malarie, nefrita de *shunt*, nefrita din endocardita bacteriană subacută

*Cauze de insuficiență renală cronică în care progresivitatea poate fi încetinită :*
- Nefropatia lupică
- Nefrita hipocomplementică membranoproliferativă (ambele sub terapie cortizonică și/sau imunosupresivă)
- Nefrita din purpura anafilactoidă
- GN rapid progresive sub terapie anticoagulantă (discutabil)

---

## 1.17.8. EVOLUȚIE

Următoarele indicații esențiale sînt de făcut în legătură cu evoluția IRC :

a) o caracteristică a marii majorități a cazurilor de IRC este progresivitatea ; trecînd prin stadiile evolutive amintite se ajunge în stadiul de uremie „terminală“ ;

b) ritmul evolutiv este dependent în mare măsură de etiologia IRC (vezi etiologia IRC) ;

c) cu măsurile de terapie conservatoare actuală, cu unele mijloace terapeutice active — corticoterapia, imunosupresoarele, antibioticele și chirurgia urologică pediatrică — este posibilă astăzi încetinirea evoluției progresive a IRC și menținerea bolnavului într-o stare echilibrată cît mai mult timp posibil ;

d) și în stadiile finale de evoluție, progresele terapeutice actuale — programul de dializă cronică și transplantul renal — au schimbat destinul inexorabil al bolnavilor cu IRC.

## 1.17.9. PROFILAXIE ȘI TRATAMENT

### 1.17.9.1. PROFILAXIA IRC

Se referă la faptul că, sub terapie adecvată, un număr mare de bolnavi cu IRC, nu ajung sau ajung după o evoluție de lungă durată în stadiile avansate ale IRC, unde singurele posibilități de prelungire a evoluției sînt programul de hemodializă cronică și transplantul renal. Acest deziderat este realizat prin următoarele mijloace :

a) tratamentul adecvat al ITU și în special profilaxia adecvată a recidivelor în pielonefritele obstructive în care malformația subiacentă nu poate beneficia de tratamentul urologic ;

b) întrebuințarea medicației antiinflamatorii (și în special a cortizonului) și a terapiei imunosupresive (drogurile citotoxice) în nefropatiile glomerulare persistente și progresive;

c) diagnosticul și tratamentul urologic corect al uropatiei obstructive;

d) controlul HTA;

e) prevenirea și tratamentul nefrocalcinozei și urolitiazei în acidoza tubulară renală;

f) îndepărtarea medicației cu potențial nefrotoxic la bolnavii cu IRC.

Principalele boli care duc la IRC și care nu au în prezent o rezolvare adecvată sînt:

— anomaliile congenitale ale tractului urinar cu compromitere severă a funcției renale în momentul diagnosticării;

— majoritatea nefropatiilor ereditare și familiale cu patogenie necunoscută și fără terapie.

Se apreciază însă că și în aceste situații, profilaxia, recunoașterea promptă și tratamentul adecvat al complicațiilor majore (vezi tabelul 1.87), care accelerează distrucția nefrotică, permite menținerea mult timp a unei funcții renale suficiente și, deci, a unei perioade de viață relativ echilibrată pentru bolnav.

### 1.17.9.2. MĂSURILE DE TRATAMENT CONSERVATOR

Bazele și obiectivele tratamentului conservator în IRC sînt înfățișate în tabelul 1.89. Se apreciază că măsurile de tratament conservator sînt eficace pe tot parcursul evoluției IRC, exceptînd stadiul de uremie terminală.

*Tabelul 1.89*

**Bazele tratamentului conservator în IRC la copil**
**(după K. N. Drummond)**

A. Înțelegerea adecvată a fiziopatologiei bolii
B. Cunoașterea aprofundată a mijloacelor diagnostice și a măsurilor de tratament
C. Cunoașterea etiologiei — pe cît posibil — în fiecare caz în parte de IRC și apelul la măsurile specifice de tratament
D. Cunoașterea și tratamentul adecvat al afecțiunilor intercurente și/sau al complicațiilor potențial reversibile în evoluția IRC
E. Cunoașterea impactului IRC asupra psihicului bolnavului și asupra psihicului și echilibrului familiei
F. Recunoașterea necesității muncii în echipă (nefrolog, urolog, specialist de laborator, specialist în terapie intensivă și reanimare etc.)

**Obiectivele tratamentului conservator în IRC la copil**
**[(după P. Royer și colab. (14), John A. James (6)]**

1. Susținerea funcției renale: diminuarea la maximum a cataboliților proteici, evitarea și tratarea *stress*-urilor intercurente care accentuează distrucția nefrotică (infecțiile, HTA, eforturile etc.)
2. Menținerea homeostaziei lichidelor corporale (echilibrarea cît mai bună a balanței hidroelectrolitice și a echilibrului acidobazic)
3. Tratamentul complicațiilor sistemice (dezechilibre hidroelectrolitice, supraîncărcare cardiovasculară, anemie, insuficiență miocardică, acidoză metabolică, complicații neurologice etc.)
4. Obținerea unui nivel cît mai bun de creștere; realizarea unei stări normale timp cît mai îndelungat
5. Sprijin psihologic familiei și copilului bolnav

a) *Stabilirea regimului de activitate.* Ca în orice afecţiune cronică a copilului, nici în IRC nu este indicată restricţia nediscriminatorie a activităţii. Se prevăd perioade de odihnă mai lungi (3 ore după amiaza, 10—12 ore repaus la pat în cursul nopţii). Se permite copilului să meargă la şcoală cît timp este posibil ; se evită eforturile fizice şi psihice mari. Repausul absolut la pat este indicat numai în cursul incidentelor intercurente sau complicaţiilor în cursul evoluţiei, ca şi în stadiul final, cînd funcţia renală este grav compromisă.

b) *Regimul dietetic.* Principiile regimului dietetic în IRC sînt înfăţişate în tabelul 1.90.

*Tabelul 1.90*

**Principiile tratamentului dietetic în IRC la copil**
(modificat după P. Royer şi colab., 14)

---

1. Aport caloric suficient sub formă de glucide (*ad libitum*) şi lipide (nedepăşind 40% din totalul raţiei calorice)
2. Aport proteic suficient ; restricţii proteice în dietă la copil sînt indicate la valori ale FGR sub 20 ml/min/1,73 $m^2$ şi valori ale ureei sanguine de 1,50 g‰
3. Chiar şi cînd este necesară restricţia proteică, este indicat aportul de aminoacizi în cantitate suficientă pentru asigurarea *turn-over*-ului proteinelor şi — eventual — a creşterii corporale
4. Aport de apă şi electroliţi corespunzător pierderilor renale şi extrarenale
5. Aport normal de vitamine şi oligoelemente esenţiale
6. Pregătire gustoasă, pentru a învinge anorexia deseori prezentă în IRC

---

*Aportul caloric* este esenţial pentru menţinerea unei bune stări de nutriţie şi a creşterii în IRC. Necesarul caloric variază cu vîrsta, între 40 şi 120 kcalorii/kg/24 ore. Se realizează prin aportul de hidrocarbonate (glucoză, zahăr, bomboane de zahăr, miere, pîine şi paste făinoase cu conţinut redus de proteine — făină specială — polimeri ai glucozei de tip dextrinmaltoză, amidon etc.) şi de lipide (unt, ulei, frişcă proaspătă). Valorile provenite din lipide nu trebuie să depăşească 40% din totalul caloric al dietei.

Ingestia lipidelor şi hidrocarbonatelor este practic *ad libitum,* în toate stadiile IRC ; în prealabil medicul trebuie să se informeze asupra conţinutului de minerale al acestor alimente, care poate impune restricţii.

*Aportul proteic.* La copil este indicat de a prescrie un regim proteic mai puţin restrictiv, în comparaţie cu adultul în IRC.

Pînă la valori ale filtratului glomerular de 20 ml/min/1,73 $m^2$ şi valori ale ureei sanguine de 1,50 g‰ nu sînt indicate restricţii deosebite (1—2 g proteine/kg/zi).

Sub acest nivel, aportul proteic este în funcţie de vîrstă şi de severitatea lezării funcţiei glomerulare, cu menţiunea că cel puţin 70% din proteine (la copilul sub 2 ani 90%, P. Royer şi colab.) trebuie furnizate sub formă de proteine animale bogate în aminoacizi esenţiali.

În stadiul de uremie terminală s-au încercat şi la copil regimuri de tip Giovanetti (tabelul 1.91), constînd în principiu din : raţie proteică fixă : 0,5 g/kg/24 ore ; înlăturarea ingestiei proteinelor neesenţiale ; aport proteic exclusiv sub formă de alimente ce aduc aminoacizi esenţiali ; raţie

*Tabelul 1.91*

### Regim dietetic de tip Giovanetti, pentru stadiul de uremie „terminală" în IRC
(după J. M. Suc)

| | Total proteine/24 ore : 18–25 g/zi | | Proteine |
|---|---|---|---|
| *Ora 8,00* | Lapte* | 150 ml | 5 g |
| | Zahăr | 20 g | |
| | Pîine desodată** prăjită | 20 g | 2,5 g |
| | Unt | 15 g | |
| | Dulceață | 30 g | |
| *Ora 13,00* | Salată de crudități | 100 g | |
| | Ulei | 15 g | |
| | Legume fierte + | 200 g | |
| | Unt | 10 g | |
| | 1 ou fiert | | 5–6 g |
| | Fructe (compot) + | 150 g | |
| | Zahăr sau | 15 g | |
| | Suc de portocale + | 100 ml | |
| | Zahăr | 20 g | |
| | Pîine desodată (prăjită) | 20 g | 2,5 g |
| *Ora 16,00* | Ceai + | 200 ml | |
| | Zahăr | 20 g | |
| *Ora 20,00* | Supă de legume pasate + | 200 g | |
| | Tapioca (sau griș) + | 20 g (10 g) | 1 g |
| | Unt | 10 g | |
| | Legume fierte + | 200 g | |
| | Unt | 10 g | |
| | Compot de fructe + | 150 g | |
| | Zahăr sau | 15 g | |
| | Suc de portocale + | 100 g | |
| | Zahăr | 20 g | |
| | Pîine desodată (prăjită) | 20 g | 2,5 g |

N. B. Regimul se poate îmbogăți cu : 100 g cartofi fierți sau copți sau 100 g orez fiert.

---

* Lapte desodat (Pennac R).

** Pîinea se poate prepara din făină deproteinizată (hipoproteinizată).

calorică suficientă, acoperită din hidrocarbonate și lipide ; aport vitaminic suficient.

Este indicat cu intenția de a realiza o limitare a creșterii azotului neproteic sanguin, pe baza „reciclării“ ureei, ca sursă de aminoacizi neesențiali pentru anabolismul proteic*. Experiența încă redusă la copil, cu astfel de regimuri, arată însă că nu ameliorează considerabil creșterea, iar acceptarea lor este mult mai dificilă decît la adulți (sînt regimuri monotone, lipsite de legume sau pîine**). Limitarea aportului de proteine are un efect favorabil și asupra acidozei metabolice (din 10 g de proteine ingerate rezultă 7 mEq $K^+$, majoritatea provenind din aminoacizii sulfurați).

Nu există dovezi ale utilității folosirii anabolizantelor de sinteză.

c) *Aportul hidroelectrolitic*

*Aportul de apă*. Cît timp nu există oligurie, aportul de apă este liber (controlul este asigurat fiziologic de către sete și prin monitorizarea greutății corporale).

La valori ale FGR $< 10$ ml/min/1,73 $m^2$, existînd riscul „intoxicației cu apă“ este indicată restricția de lichide, proporțional cu scăderea diurezei (cantitatea de apă pe 24 de ore = pierderile extrarenale — obligatorii, fixe, de 300—400 ml/$m^2$+diureza zilei precedente). Este indicat aportul în porții mici, 50—100 ml, o dată, pentru a evita jocurile osmotice importante în mediul extracelular.

*Aportul de $Na^+$*. În absența edemelor, semnelor de supraîncărcare cardiovasculară, hipertensiunii arteriale, edemului cerebral acut sau a modificării concentrației plasmatice a $Na^+$, nu sînt indicate restricții deosebite : aportul va fi de 1—2 mEq/kg/24 de ore.

În caz de edeme, HTA, oligurie, hiperinflație vasculară, restricția de sodiu va fi totală sau se va permite un aport de aproximativ 0,5 mEq/kg/24 de ore (5—20 mEq/24 de ore).

În caz de pierdere de sare în urină, ca în unele forme de IRC, determinate de nefronoftizie, sindroame de pierdere de sare secundare în insuficiența tubului contort proximal, aportul de sare va fi de 5—6 mEq/$Na^+$/kg/24 de ore.

În caz de retenție de $Na^+$ va fi acordată atenție și aporturilor de ioni de $Na^+$ din unele produse medicamentoase***.

Restricția marcată de $Na^+$, asociată cu folosirea de diuretice saluretice active (furosemid, acid etacrinic) poate duce la hiponatremie, contracția SEC, colaps hipovolemic și instalarea IR „actuale“.

În stadiile avansate (uremia terminală), în IRC există pericol de hiponatremie de diluție, prin aport inadecvat de apă (se tratează prin restricție de apă și nu aport de $Na^+$). Valorile FGR la care apare acest risc sînt de 10 ml/min/1,73 $m^2$.

*Aportul de $K^+$*. Pînă la valori ale FGR de aproximativ 10 ml/min/1,73 $m^2$ și cît timp nu există retenție hidrosalină, iar nivelul $K^+$ nu depășește 7 mEq/l nu sînt indicate restricții deosebite, cu excepția îndepărtării din alimentație a alimentelor foarte bogate în $K^+$ (tabelul 1.92). Studiile

---

* De altfel, regimurile de acest tip scad nivelul ureei sanguine, dar nu și pe cel al creatininei sanguine.

** Deși le poate fi adusă o corecție, în sensul că în prezent există făină deproteinizată.

*** Exemplu : penicilina *G* cristalină sodică aduce la 1 000 000 u.i.=1,7 mEq $Na^+$.

Tabelul 1.92

## Alimente dietetice în regimul insuficienței renale cronice
(după I. Pavel*)

### I. Proteine**

| *Alimente în porții corespunzînd la 5 g proteine**** | |
|---|---|
| Pîine | 40 g |
| Paste făinoase fără ou | 40–50 g |
| Făină de grîu | 40–50 g |
| Orez | 75 g |
| Lapte | 150 ml |
| Cremă | 200 g |
| Brînză (15–25 g, după consistență) | |
| Ou | 1 buc. de 50 g |
| Carne | 25 g |
| Pește | 25 g |
| Fasole verde | 200 g |
| Cartofi | 150 g |
| Smochine uscate | 130 g |
| Ciuperci | 150 g |
| Mazăre verde | 75 g |

*Alimente care practic nu conțin proteine, putînd fi consumate la discreție dacă nu există alte restricții*

Sfeclă roșie
Varză
Morcovi
Țelină
Castraveți
Lăptuci
Ceapă
Dovlecei
Spanac
Tomate
Vinete
Ridichi
Andive
Praz

Mere
Pere
Banane
Curmale
Struguri
Lămîi
Portocale
Mandarine
Grep-fruturi
Piersici
Prune
Caise
Pepene
Suc de fructe

Unt
Amidon
Miere
Ulei de măsline
Zahăr
Lapte deproteizat
Ceai de plante

### II. Potasiu

| *Alimente în porții care corespund la 10 mg $K^{+}$**** | |
|---|---|
| Suc de lămîie | 7 ml |
| Fragi | 8,25 g |
| Pepene | 8,25 g |
| Portocale | 6 g |
| Pere | 8 g |
| Mere | 8,6 g |
| Suc de struguri | 8,25 ml |
| Miere de albine | 100 g |
| Orez | 12,5 g |
| Dulceață | 77 g |
| Lapte | 7 ml |
| Roșii | 7,7 g |
| Salată verde | 7 g |
| Caise | 2,30 g |
| Cireșe | 3,80 g |

*Alimente lipsite practic de $K^{+}$, care pot fi consumate la discreție*

Smîntînă
Ulei
Gem
Zahăr
Orez fiert
Mămăligă
Făinoase fără ou
Fructe uscate și fierte
Fructe zaharisite
Lapte pudră deproteinizat, smîntînit

### III. Sodiu

| *Alimente în porții care corespund la 10 mg $Na^{+}$**** | |
|---|---|
| Fasole verde | 300 g |
| Andive | 100 g |
| Cartofi | 200 g |
| Salată verde | 60 g |
| Tomate proaspete | 250 g |
| Paste făinoase fără ou | 80 g |

*Alimente care practic nu conțin sodiu, pot fi consumate fără restricții*

Orez
Zahăr
Miere de albine
Fulgi de ovăz
Mămăligă

Fructe proaspete
Morcovi
Castraveți
Făină de soia degresată
Lămîie
Ceai

---

* După **I. Pavel** — „Dietetica fiziopatologică și clinică", București, Ed. medicală, 1963, p. 307—308.

** Pentru proteine conținutul aproximativ poate fi stabilit cunoscînd greutatea alimentului proaspăt.

100 g substanță proaspătă conține:
20 g proteine pentru carne și pește.
20—30 g proteine pentru brînză.
3,5 g proteine pentru laptele de vacă.
12 g proteine pentru ouă.

*** Se referă la greutatea alimentului cîntărit proaspăt (necongelat și/sau nepreparat).

au arătat că hiperkaliemia cronică este obişnuit bine tolerată, iar alimentele bogate în $K^+$ sînt de obicei şi sursă de vitamine naturale. Periculoase sînt creşterile bruşte ale kaliemiei (ca cele produse de infecţii, traumatisme, hemolize, în IR „actuală"), care se tratează după principiile expuse la tratamentul IRA.

De notat şi riscul hipokaliemiei existent în cazul folosirii terapiei diuretice cronice (necesită administrarea atentă, progresivă de $K^+$ p.o., începînd de la 1—2 mEq/kg/zi).

*Aportul de P şi $Ca^{++}$.* Dieta copilului cu IRC trebuie să conţină în mod normal 1 g de Ca/zi (acoperit normal de lapte).

În momentul în care — prin necesitatea restricţiei saline — este scos laptele din alimentaţie, este indicată îmbogăţirea aportului de $Ca^{++}$ cu aceeaşi cantitate.

Dacă există semne de osteodistrofie renală sau hipocalcemie biologică, aportul de calciu va fi larg : 300—2 000 mg Ca elemental/$m^2$/zi.

Retenţia de P apare precoce în IRC (vezi tulburările metabolismului fosfocalcic), întrucît fosforul provine din proteine animale, atît de necesare pentru echilibrul nutriţional şi pentru menţinerea creşterii este indicat aportul oral de hidroxid de aluminiu (Amphogel), 5—15 ml de 3 ori pe zi, în scopul menţinerii nivelului fosforului seric la aproximativ 40 mEq/l.

d) *Tratamentul acidozei metabolice.* Niveluri moderate de acidoză metabolică (concentraţia $NaHCO_3$, plasmatic între 14—18 mEq/l) sînt constante în IRC, bine tolerate şi nu necesită corecţie.

La valori ale bicarbonatului plasmatic sub 14 mEq/l este indicată corecţia medicamentoasă cu $NaHCO_3$ sau citrat de sodiu 0,5—2 mEq/kg/24 de ore în 3—4 prize, *per os* (risc de retenţie hidrosalină ; se monitorizează greutatea corporală, edemele, HTA ; dozele se încep cu 1,5 mEq/kg/24 ore şi se cresc progresiv). Nu se poate corecta total acidoza metabolică şi de aceea nivele ale $NaHCO_3$ de 18—20 mEq/l plasmă trebuie considerate acceptabile la valori ale FGR sub 15 ml/min/1,73 $m^2$.

Dacă bicarbonatul sau citratul de sodiu accentuează retenţia hidrosalină, o alternativă o constituie folosirea carbonatului de calciu (pînă la 4—8 g/zi). Trebuie avut grijă ca restaurarea nivelului plasmatic al $NaHCO_3$ şi corecţia acidozei să nu se facă brusc, existînd riscul tetaniei hipocalcemice.

Acidoza metabolică severă, persistentă, impune recurgerea la dializă.

e) *Tratamentul stărilor de retenţie hidrosalină, a congestiei circulatorii, HTA şi insuficienţei cardiace.* Existenţa edemelor moderate impune restricţia de $Na^+$ (5—10 mEq/zi) la bolnavii cu oligurie severă.

Semnele de supraîncărcare cardiovasculară necesită :

— restricţia strictă de $Na^+$ şi $H_2O$ ;

— folosirea furosemidului sau acidului etacrinic* în doze de 1—5 mg/kg/zi, i.v. sau p.o.

---

* Ambele, dar în special acidul etacrinic, sînt ototoxice la bolnavii cu limitări severe ale funcţiei renale.

Profilaxia și controlul HTA la bolnavii cu I.R. cronică necesită :

— restricția strictă de $Na^+$ și $H_2O$ ;

— formele moderate de HTA beneficiază de asocierea de Nefrix (2—4 mg/kg/24 de ore sau 50—75 mg/m$^2$/zi) și hidralazină (Hipopresol$^{(R)}$) în doză de 1—3 mg/kg/zi ; în cazurile care nu răspund la acest tratament, Guanetidina în doză de 5—25 mg/m$^2$/zi poate da rezultate ; medicamentele hipotensoare se divizează, în general, în 3 prize zilnice ;

— în formele severe de HTA sau care nu răspund la guanetidină, s-au propus noi scheme utilizînd, pe cale orală, combinații de Diazoxid și Tolbutamidă sau Fenoxibenzamină și Guanetidină. Utilizarea lor este însă prea recentă pentru a permite concluzii definitive ;

— formele de HTA severă cu hiperreninemie beneficiază și de asocierea de : Propranolol 30—120 mg/m$^2$/zi+hidroclorotiazidă (Nefrix), 2—4 mg/kg/24 de ore ;

— crizele hipertensive, asociate cu encefalopatie hipertensivă și — eventual — insuficiență cardiacă sau edem pulmonar acut se tratează folosind i.v. Diazoxid (5—10 mg/kg), α-metil-DOPA (10—20 mg/kg) sau hidralazină (Apresoline$^{(R)}$), 0,1—0,7 mg/kg (hidralazina poate fi administrată repetat, la nevoie) ; îndată ce tensiunea arterială scade la valori acceptabile, se trece la tratamentul oral, cu una din schemele anterioare (obișnuit α-metil-DOPA sau hidralazină+hidroclorotiazidă).

În tratamentul de urgență al crizelor hipertensive poate fi administrat, parenteral, și Furosemidul sau acidul etacrinic, în dozele uzuale.

De notat că prin controlul HTA se previne și degradarea funcției renale.

*Tratamentul insuficienței cardiace* constă în :

— reducerea la normal a tensiunii arteriale (vezi mai sus) ;

— creșterea concentrației de hemoglobină la 8—9 g%, lent, prin exsanguinotransfuzii mici, repetate, folosind masă eritrocitară (hematii spălate) ;

— reducerea supraîncărcării cardiovasculare prin restricție de sare și apă și folosirea diureticelor saluretice active (Furosemid) (vezi mai sus) ;

— digitalizare, folosind judicios Digoxinul (se excretă renal ! Dozele trebuie ajustate ; pericol important de toxicitate digitalică în IRC). Doza de atac trebuie redusă la circa 1/2 din dozele normale corespunzătoare vîrstei ; dozele de întreținere se reduc la 1/4 din doza obișnuită folosită în terapia de întreținere și se dau la 2—3 zile interval ;

— în caz de eșec al terapiei medicamentoase, în prezența unei insuficiențe cardiace severe, este indicată dializa peritoneală sau hemodializa.

f) *Profilaxia și tratamentul osteopatiei uremice*. Profilaxia constă în :

— supravegherea continuă, clinică și biologică și — la nevoie — radiologică a bolnavilor cu IRC în stadii avansate. În prezent, diagnosticul precoce al osteopatiei uremice se pune pe utilizarea a 2 tehnici de finețe : α) examenul radiologic pe filme de mare sensibilitate și analiza imaginii după mărire, care demonstrează creșterea resorbției osoase ca semn precoce de hiperparatiroidism secundar ; β) absorbțiometria fotonilor care prezintă reducerea conținutului mineral al osului cortical la bolnavii asimptomatici și cu constante biochimice normale privind metabolismul fosfocalcic.

Semnele precoce de osteopatie uremică se înregistrează la valori ale FGR $\leqslant$ 45—50 ml/min/1,73 m$^2$ ;

— administrare de calciu *per os* suplimentar față de calciul dietetic (calciu gluconic sau carbonat de calciu, în doze de 200—500 mg/zi) ;

— adiministrare profilactică de 0,10—0,20 µg/zi de 1,25 dihidroxicolecalciferol sau 25, OH colecalciferol, în doze de 2 500—5 000 u/zi sau vitamină D$_3$, 5 000—10 000 u/zi.

*Tratamentul manifestărilor osoase în I.R. cronică** vizează :

— corectarea adecvată a acidozei metabolice ;

— scăderea fosforului sanguin prin administrarea regulată de gel de hidroxid de aluminiu (vezi mai sus) ;

— aport suplimentar de calciu (*per os*) (500—1 000 mg calciu elemental/zi, introducerea progresivă pericol de calcificări metastatice, arteriale, renale, în special dacă există hiperfosfatemie concomitentă) ;

— aport de vitamină D$_3$** în doze mari, progresiv : 5 000—25 000 u/zi ; tratamentul cu vitamina D se oprește cînd se ajunge la niveluri ale calcemiei de 11 mg% (25' OH colecalciferol în doze de 2 500—12 000 u/zi ; 1—25 dihidroxicolecalciferol 0,10—1 mg/zi) ;

— paratiroideotomie subtotală (indicație rară), măsură eroică în formele ce nu răspund la tratamentul cu Ca$^{++}$ și vitamină D în doze mari).

g) *Tratamentul anemiei* este dificil. În IRC se fixează ca obiectiv rezonabil de tratament atingerea și menținerea de niveluri de hemoglobină circulante de 7—8 g%, compatibile cu o stare mulțumitoare. La niveluri sub 6 g% de hemoglobină circulantă, apare risc de decompensare cardiacă. Majoritatea autorilor sînt de acord că sub 5—6 g% hemoglobină circulantă este indicată corectarea terapeutică a anemiei prin transfuzii mici (20—75 ml) de hematii spălate și repetate pînă ce atinge concentrația de 7—8 g%. Uneori este necesară exsanguinotransfuzia, pentru a evita pericolul supraîncărcării vasculare.

Aportul de fier dietetic trebuie să fie normal ; în caz de folosire a regimurilor de tip Giovanetti trebuie suplimentat, cu doze fiziologice, aportul de acid folic în dietă.

Trebuie subliniat că hematopoieza se ameliorează și prin tratamentul adecvat al infecțiilor intercurente (deturnarea de fier !), menținerea unei stări de nutriție adecvate (aport de aminoacizi esențiali necesari sintezei globinei) și prin programul de dialize repetate.

Trebuie cîntărit riscul transfuziilor la bolnavul uremic : risc de transmitere a virusului HB, agravarea hiperkaliemiei ; supraîncărcare cardiovasculară, risc de agravare a hipertensiunii, de insuficiență cardiacă și edem pulmonar, sensibilizarea în sistemul HLA (importantă cînd se are în vedere necesitatea unui transplant renal).

---

* Leziunile osoase reziduale severe beneficiază de osteotomie sau alte procedee chirurgicale numai cînd vindecarea osoasă a fost realizată și funcția renală a fost stabilizată (după transplant în general).

** Obiectivele terapiei cu vitamină D$_3$ sau metaboliți ai acesteia în osteopatia uremică sînt :

- creșterea absorbției intestinale a Ca și PO$_4$ ;
- restaurarea răspunsului normal de mobilizare a calciului din schelet sub acțiunea PTH pentru normalizarea calcemiei ;
- reducerea hiperparatiroidismului secundar ;
- restabilirea mineralizării normale a țesutului osteoid.

h) *Tratamentul infecțiilor intercurente.* Infecțiile intercurente conduc la deteriorarea rapidă a funcției renale, care poate fi tranzitorie sau progresivă. Acest lucru este valabil atît pentru infecțiile bacteriene (pneumonii, infecții urinare*, septicemii) cît și pentru infecțiile virale. Ele realizează, de asemenea, o stare catabolică, care contribuie la creșterea azotemiei, hiperkaliemiei, agravarea acidozei metabolice, deshidratare extracelulară și oligoanurie (instalarea IR „actuale“).

Posibilitatea unei infecții intercurente trebuie avută totdeauna în minte cînd se produce o deteriorare rapidă, neexplicată, a funcționalității renale în IRC.

Tratamentul infecțiilor presupune folosirea de antibiotice adecvate (sînt contraindicate antibioticele nefrotoxice — tabelul 1.93 A și B) conform rezultatelor examenelor bacteriologice și testării sensibilității germenului izolat la antibiotice.

Trebuie acordată o atenție deosebită dozelor și ritmului de administrare al antibioticelor în IRC.

i) *Tratamentul sindromului hemoragic.* Rezolvarea sa este posibilă numai prin dializă.

j) *Unele măsuri de tratament simptomatic în IRC.*

*Pericardita uremică.* Durerea se combate prin folosirea aspirinei și a altor analgetice uzuale, în doze și cu ritm de administrare impuse de limitarea funcționalității renale. În caz de exsudat pericardic masiv, cu fenomene de taponament cardiac, este indicată puncția aspirativă sau — în caz de reacumulare — drenajul lichidului.

*Manifestările gastrointestinale* (greața, vărsăturile, diareea) pot fi mult ameliorate printr-o dietă hipoproteică și administrarea de antibiotice neresorbabile pentru sterilizare intestinală (de tip Neomicină, 50—100 mg/kg/zi 5—7 zile). Greața poate fi combătută prin folosirea Thorazinei(R), 25—50 mg, de 2—3 ori/zi sau a dimaleatului de proclorperazină (Compazine(R)), 5—10 mg, de 2—3 ori pe zi. Dau manifestări extrapiramidale, care se controlează cu Benadryl(R) (difenhidramină dihidroclorică) în doză de 10—25 mg i.v. Stomatita uremică beneficiază de igienă bucală, splăláturi bucale cu suspensie de Stamicin și/sau Xylocaine (sau Xyleste sin-spray (R)) în caz de ulcerații bucale.

*Pruritul* se combate cu Benadryl în doze de 10—25 mg, de 2—3 ori pe zi, *per os* (atenție ! dă somnolență). Cînd este datorit depunerii de calciu în piele, se notează și ameliorare dramatică prin paratiroidectomie.

*Convulsiile* se tratează cu Diazepam i.v., în dozele uzuale (nu este excretat renal).

k) *Folosirea medicamentelor în IRC.* Medicamentele trebuie folosite cu mare precauție în IRC, în special cele excretate exclusiv sau în mare majoritate de către rinichi.

Produse uzuale pot duce la accidente severe în IRC. De exemplu : tetraciclina poate produce creșterea concentrației ureei ; digitala manifestă toxicitate crescută ; dozele mari de penicilină pot produce convulsii ; heparina, excretată în proporție de 20% prin rinichi, expune la riscuri

---

* Este de notat că rinichiul din IRC este particular de susceptibil la grefarea unei pielonefrite secundare.

*Tabelul 1.93*

### Indicaţii privind folosirea medicamentelor în insuficienţa renală cronică
(după K. N. Drummond, B. S. Kaplan)

A. *Medicamente al căror dozaj trebuie modificat la copiii cu insuficienţă renală cronică*

*Antibiotice*
Amfotericina B*
Cefaloridina*
Cefalotin
Colistin*
Septrin
Gentamicină*
Kanamicină*
Metenamin-mandelat(+)
Neomicină*
Nitrofurantoin(+)
PAS(+)
Peniciline
Pentamidina
Polimixină B*
Streptomicină*
Sulfamidă*
Tetracicline
Vancomicină

*Sedative, analgetice, anticonvulsivante*
Acetaminofen(+)
Aspirină
Fenobarbital
Fenotiazine
Fenilbutazonă(+)*
Primidonă
Trimetadionă*
*Antihipertensive, medicaţia aparatului cardiovascular, diuretice*

Acetazolamidă(+)
Digitoxină(+)
Digoxin(+)
Acid etacrinic(+)
Guanetidină

*Diuretice mercuriale*(+)*
Metil DOPA
Chinidină
Spironolactona(++)
Tiazide(+)
Triamterene(+)

*Diverse*
Allopurinol*
Acid epsilon-aminocaproic(+)
Azathioprină(+)
Chlorpropramid(+)
Insulină(+)
6-mercaptopurină
Methotrexat
Penicilamină*
Propiltiouracil

* Medicamente potenţial nefrotoxice.

(+) Medicamente care trebuie evitate sau utilizate cu mare atenţie cînd FGR este sub 15 ml/1,73 m²/24 de ore.

B. *Modificarea terapiei cu antibiotice în IRC*

| *Antibioticul* | *T/2 seric** | | *Excretat şi prin* | *Modificarea dozei*** | *Dozele modificate la intervale de (în ore)* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Diureză normală (în ore)* | *Oligurie (în ore)* | | | $C_{cr} < 10$ | $C_{cr} > 10$ |
| Penicilină G | 0,5 | 7,2—10,5 | Ficat | Minoră | 8—10 | 4— 5 |
| Meticilină | 0,5 | 4 | Ficat | Nu | — | — |
| Cloramfenicol | 1,6—2,3 | 3,2—4,3 | Ficat | Nu (exceptînd n.n. şi hepatopatii asociate) | — | — |
| Colistin | 2 | 48—72 | ? | Reducere majoră | 72—96 | 36—48 |
| Eritromicină | 1,4 | 4,8—5,8 | Ficat | Nu | — | — |
| Tetraciclină | 8,5 | 57—108 | Ficat | Reducere majoră | 72—96 | 36—48 |
| Gentamicină | 2,3 | 6— 20 | ? | Reducere majoră | 40—56 | 12—36 |
| Kanamicină | 3 | 72— 96 | ? | Reducere majoră | 72—96 | 36—48 |
| Streptomicină | 2,4—2,7 | 52—100 | ? | Reducere majoră | 72—96 | 36—48 |
| Polimixină B | 6 | 48— 72 | ? | Reducere majoră | 72—96 | 36—48 |
| Nitrofurantoin | 19,7 min | ? | ? | De îndepărtat ! | — | — |
| Cefalotin | 0,5—0,85 | 2,9→18 | Ficat | Minoră | 24 | — |

**Legendă :**

* Timpul de înjumătăţire al concentraţiei serice la dozele uzuale.

** Reducere minoră (3/4 din doza obişnuit indicată), reducere majoră (1/4—1/2 din doza obişnuită).

*** *Clearance* de creatinină endogenă (valori în ml/min/1,73 m²).

crescute în IRC ; acidul etacrinic, administrat i.v., manifestă ototoxicitate, iar Furosemidul poate produce tulburări temporare ale nervului acusticovestibular și ale labirintului ; clorotiazida poate produce trombocitopenie ; antibioticele din grupa aminoglicozidelor manifestă ototoxicitate și nefrotoxicitate.

Elementele care să servească drept ghid în folosirea medicamentelor în IRC sînt prezentate în tabelul 1.93.

1) *Indicații privind măsurile psihologice în planul terapeutic al IRC la copil.* Conduita modernă a terapiei IRC la copil implică acordarea unei deosebite atenții unor aspecte psihologice legate de copil și relațiile cu familia, în această boală cronică și cu prognostic deseori nefavorabil.

Pe cît posibil viața copilului trebuie să se desfășoare cît mai aproape de normal, deci se vor evita măsurile restrictive, nejustificate, cu impact psihologic nefavorabil. Pe cît posibil nu trebuie întreruptă frecventarea școlii și participarea copilului la activitatea colectivului (exercițiile sportive — cu efort dozat în funcție de capacitatea copilului — nu trebuie interzise decît în caz de HTA și, evident, sub orice formă în stadiile avansate).

Dispensarizarea se va face pe cît posibil prin consultații ambulatorii, cu ritm variabil în funcție de gradul IRC. Internările vor fi limitate strict pentru practicarea unor proceduri diagnostice mai laborioase (probe funcționale, explorări izotopice, examene radiologice, PBR), cu ocazia episoadelor intercurente, pentru tratamentul complicațiilor ce țin de evoluția bolii, pentru ședințele de dializă, în pregătirea transplantului renal, pe parcursul efectuării acestuia și pe perioada de îngrijiri postoperatorii (îndeosebi sub terapie imunosupresivă).

Se vor informa copilul și părinții asupra bolii, evoluției acesteia, prognosticului, posibilităților terapeutice noi, active, care au modificat prognosticul (dializa cronică, transplantul) ; echipa terapeutică va depune eforturi pentru cîștigarea cooperării copilului bolnav și a familiei acestuia.

### 1.17.9.3. INDICAȚIILE PROGRAMULUI DE DIALIZĂ CRONICĂ

Dializa cronică trebuie avută în vedere la intrarea bolnavului în stadiul uremic ; de obicei în acest moment el prezintă : incapacitate de efort, astenie profundă, edeme, cefalee, dispnee, vărsături, tulburări de mers, tulburări de vedere, hipertensiune arterială severă și persistentă.

Pregătirea bolnavului pentru a intra în acest program de dializă cronică este, de asemenea, importantă : în stadiul preterminal, îndată ce nivelurile creatininei ajung la 6 mg%, bolnavul trebuie trimis într-un centru capabil de a susține acest program, pentru a se putea alege momentul optim inițierii terapiei.

În acest moment se practică și *shunt*-ul arteriovenos Scribner, necesar conectării la aparatul de hemodializă.

Indicațiile pentru includerea în programul de dializă cronică și contraindicațiile sale sînt prezentate în tabelul 1.94. Programul de hemodializă cronică durează aproximativ 1 an, timp în care se fac explorările și pregătirile necesare în vederea executării transplantului renal.

*Tabelul 1.94*

**Indicaţiile includerii bolnavului cu insuficienţă renală cronică în programul de dializă iterativă**

---

1. *Probleme puse de bolnavul cu IRC în faţa cărora se consideră problema includerii în programul de dializă iterativă* (după K. N. Drummond)
   - a) Oprirea creşterii
   - b) Osteodistrofie renală severă
   - c) Tulburări cardiovasculare severe, de echilibru hidroelectrolitic şi acidobazic
   - d) Malnutriţie sau imposibilitatea administrării unui aport caloric adecvat
   - e) Incapacitatea copilului cu IRC de a duce activităţi normale, esenţiale pentru starea de bine emoţional şi dezvoltarea psihică a sa

   *Momentul indicaţiei programului*
   - a) Cînd există complicaţiile de mai sus, nerezolvîndu-se cu tratament conservator corect
   - b) În stadiul de IRC terminală.

2. *Indicaţiile pentru includerea în programul de hemodializă cronică a copiilor cu IRC* (după P. Scigalla şi colab., 17)
   - a) Cînd, în ciuda măsurilor de tratament corect:
     - — există semne de supraîncărcare cardiovasculară severă
     - — $N_2$ ureic $>$ 150 mg%
     - — $K^+$ seric $>$ 6,5 mEq/l
     - — TA $>$ 170/120 mm
     - — creatinina serica: 6–8 mg%
   - b) Indicaţii specifice:
     - — osteopatia renală severă
     - — neuropatii şi pericardită severă.

Necesită includerea mai devreme (chiar cînd criteriile de mai sus nu sînt îndeplinite!) în programul de dializă cronică.

Îndată ce valorile creatininei serice ajung la 6 mg% bolnavul trebuie trimis într-un centru de nefrologie pediatrică pentru a se putea alege momentul optim al iniţierii terapiei; în acest timp se practică şi shuntul arteriovenos Scribner.

*Contraindicaţii:*
- — afecţiuni renale maligne (sau malignităţi coexistente);
- — boli sistemice la originea IRC;
- — forme avansate de encefalopatie uremică.

3. *Observaţii:*
   - a) Foarte importantă este pregătirea optimă a bolnavului pentru programul de dializă:
     - — dispensarizare prin servicii de specialitate;
     - — tratament conservator corect în stadiul preterminal: dietă, tratamentul dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acidozei metabolice, tratamentul osteodistrofiei uremice, tratamentul complicaţiilor infecţioase.
   - b) Scopul programului de dializă cronică îl constituie susţinerea copilului cu IRC avansată şi pregătirea acestuia în vederea transplantului renal! (intervalul optim „de aşteptare" înainte de transplantul renal este de aproximativ 12 luni).

---

### 1.17.9.4. TRANSPLANTUL RENAL

În IRC ireversibilă, ajunsă în stadiul terminal, singura posibilitate de prelungire a vieții bolnavului o constituie executarea transplantului renal. Indicațiile sale, contraindicațiile, pregătirea specifică, ca și îngrijirile postoperatorii și terapia imunosupresivă postoperatorie sînt probleme de strictă specialitate, depășind obiectul expunerii prezente. Vom menționa doar că șansele de reușită, ca și durata și calitatea supraviețuirilor au crescut continuu din anul 1952, anul inițierii sale pe plan mondial.

## 1.17.10. PROGNOSTIC

Elementele de prognostic în IRC au fost pe larg prezentate în capitolele : etiologia IRC, evoluția IRC, bazele și indicațiile terapiei conservatoare în IRC.

Se poate aprecia ca o concluzie la dezbaterea problemei prognosticului în IRC la copil că progresele realizate în ultimii ani în ceea ce privește diagnosticul IRC, terapia unor nefropatii cu evoluție progresivă, depistarea precoce și tratamentul chirurgical al malformațiilor tractului urinar, terapia conservatoare a IRC și, îndeosebi introducerea programelor de dializă cronică și a transplantului renal în clinică au permis ameliorarea considerabilă a prognosticului acestui sindrom, pînă în urmă cu aproximativ 25—30 de ani cu evoluție inexorabilă spre deces.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AVIOLI L. V. și colab. — "The metabolic fate of vitamin $D_3$-OH in chronic renal failure", *J. clin. Invest.*, 1968, 47, 2, 239.
2. BRUCKNER I. (sub redacția) — „Medicina internă", volumul I, capitolul „Insuficiența renală cronică" redactat de V. Pompilian, pp. 615—628, Editura medicală, București, 1979.
3. DAVIES D. R. și colab. — "Tertiary hyperparathyroidism", *Brit. Med. J.*, 1968, 3, 395.
4. GELLIS S., KAGAN B. M. (sub redacția) — "Current pediatric therapy", ediția a 6-a, cap. "Chronic renal insufficiency" (Chronic uremia) redactat de Ch. M. Edelmann J. și A. Spitzer, pp. 394—398, W. B. Sannders Co., Philadelphia, 1973.
5. HASSLER M. R. și colab. — "Radioreceptor assay of circulating, 1,25 dihydroxyvitamin $D_3$ in patients with disorders of mineral metabolism", *Clin. Res.*, 1975, 23, 111 A.
6. JAMES J. A. — "Renal disease in childhood", ediția a 2-a, capitolele al 14-lea și al 15-lea : "Chronic renal failure", pp. 310—331 și "Dialysis and transplantation" pp. 332—356, C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1972.
7. LARAGH J. H. și colab. — "Renin, hypertension and aldosterone system, pathogenesis and management of hypertensive vascular diseases", *Am. J. Med.*, 1972, 52, 633.
8. LEGRAIN M., SUC M. J. și colab. — „Abrégé de Néphrologie", cap. al 6-lea, al 27-lea și al 32-lea : „Reduction néphronique", „L'insuffisance renale chronique" și „Traitement de l'insuffisance rénale chronique", pp. 73—82, 264—276 și 309—327, Masson Cie, Paris, 1977.
9. MITCHELL R. J. (sub redacția) — "Pediatric Nephrology", cap. al 16-lea redactat de B. S. Kaplan și K. N. Drummond : "Chronic renal failure", pp. 388—401, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
10. POHL J., THURSTON H. — "Use of diazoxide in hypertension with renal failure", *Brit. Med. J.*, 1971, 4, 142.
11. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Nefrologie pediatrică", p. 232—270, Curs litografiat, I.M.F. București, 1981.
12. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Insuficiența renală cronică", în „Actualități în Pediatrie", p. 49—88, Timișoara, 1983.
13. RASKIN N. H., FISHMAN R. A. — "Neurologic disorders in renal failure", partea 1 și a 2-a, *New Engl. J. Med.*, 294 : 143—147 și 294 : 204—209, 1976.
14. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M. — „Nephrologie pédiatrique", ediția a 2-a, partea a 4-a, sub redacția M. Broyer : „Insuffisances rénales et hypertension artérielle", pp. 286—332, Flammarion Med. Sci., Paris, 1975.

15. RUDOLPH A. M. (sub redacţia) — "Pediatrics", ediţia a 16-a, cap. "Uremia: pathophysiology and treatment", redactat de Ch. M. Edelmann jr., pp. 1 247–1 254, A.C.C., New York, 1977.

16. SANDLER G. şi colab. — "Guanethidine-resistant hypertension", *Circulation*, 1968, 38, 342.

17. SCIGALLA P. şi colab. — „Indikationen zur Aufnahme von Kindern in das chronische Hämodialyseprogramm", *Dtsch. Gesundh. Wesen*, 1976, 31, 2 352.

18. SIMMONS J. M. şi colab. — "Relation of caloric deficiency to growth failure in children on hemodialysis an the growth response to caloric supplimentation", *New Engl. J. Med.*, 1971, 285, 653.

19. STANBURY S.W. — "Bone disease in uremia", *Amer. J. Med.*, 1968, 44, 714.

20. TEODORESCU EXARCU I. şi colab. (sub redacţia) — „Fiziologia şi fiziopatologia excreţiei", capitolul „Insuficienţa renală cronică" redactat de N. Ursea, pp. 369—428, Edit. medicală, Bucureşti, 1980.

21. VAUGHAN V.C., MC KAY R. J., BEHRMAN R. E. — "Nelson Textbook of Peditrics", ediţia a 11-a, cap. 16.42: "Chronic renal failure" (Chronic uremia), redactat de K. N. Drummond şi B. S. Kaplan, pp. 1 536—1 542, W. B. Sannders Co., Philadelphia, 1979.

22. VERTEL V. — "Hypertension in end-stage renal disease", *New Engl. J. Med.*, 1969, 280, 978.

23. ZOSIN C. (sub redacţia) — „Nefrologie clinică", capitolele „Insuficienţa renală cronică", pp. 121—143 şi „Tratamentul insuficienţei renale cronice"", pp. 516—527, Edit. medicală, Bucureşti, 1979.

## 1.18. TUMORILE RENALE

### (VEZI CAP. ONCOLOGIE)

## ADDENDA. Participarea aparatului renourinar, în cadrul unor boli şi sindrome din patologia pediatrică.

Prezentăm în cele ce urmează, sub formă de tabele (modificat după C. Chantler, 1975), diferitele anomalii morfofuncţionale ale aparatului renoureteral din cadrul unor boli sau sindroame întîlnite în patologia generală pediatrică. Se exclud din acest cadru manifestările extrarenale apărute secundar unei afectări a aparatului renourinar, precum şi o serie de afecţiuni (în esenţă reversibile), asociind manifestări renale, cum ar fi de exemplu purpura anafilactoidă Henoch-Schönlein ş.a. care sînt descrise pe larg în alte capitole. În acest fel, tabelele cuprind în esenţă sindroame şi afecţiuni de origine malformativă, sistematizate în funcţie de natura manifestărilor extrarenale (tabelele 1.95, 1.96, 1.97, 1.98, 1.99 şi 1.100).

*Tabelul 1.95*

### Participarea renală în cadrul unor sindroame asociind manifestări otice şi oculare

| *Denumirea sindromului* | *Componentele principale* | *Anomaliile renale* | *Ereditate* |
|---|---|---|---|
| Oculorenal | Degenerescenţă tapetoretiniană. Retinită pigmentară | Nefronoftizie juvenilă | Autosomal recesiv |
| Oculorenal | Aplazie retiniană | Displazie renală | Autosomal recesiv |
| Oculorenal | Displazie retiniană. Cataractă | Rinichi polichistic. Chiste medulare | (?) Autosomal recesiv |
| Oculocerebrorenal Sindrom Lowe | Cataractă. Retardare mentală. Rahitism | Anomalii ale tubilor contorţi proximali | Recesiv X-linkat |
| Alport | Surditate de percepţie. Anomalii oculare | Nefrită cronică. Nefroză | Autosomal dominant |
| Cockayne | Displazie retiniană. Surditate. Nanism. Fotosensibilitate | Albuminurie | Autosomal recesiv |
| Fraser | Criptoftalmie. Anomalii otice şi genitale | Variate | (?) Autosomal recesiv |
| Laurence-Moon-Biedl | Retardare mentală. Polidactilie. Obezitate. Retinită pigmentară | Rinichi hipoplazici. Uropatie obstructivă | Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Surditate de percepţie | Acidoză tubulară | Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Malformaţii ale urechii externe | Malformaţii variate | (?) |
| Fără denumire | Anomalii ale urechii medii. Atrezie vaginală | Diagenezie renală | (?) Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Cataractă | Glomerulonefrită cronică | Autosomal recesiv |
| Hipoparatiroidism | Hipoparatiroidism. Surditate | Sindrom nefrotic. Insuficienţă renală cronică | Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Întîrziere de dezvoltare. Atrofie optică | Rinichi polichistic | Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Acroftalmie. Microcefalie | Agenezie renală | X-linkat |
| Fără denumire | Aniridie. Hamartoame | Tumoră Wilms | (?) |

*Tabelul 1.96*

**Participarea renală în cadrul unor sindroame asociind anomalii scheletice**

| *Denumirea sindromului* | *Componentele principale* | *Anomalii renale* | *Ereditate* |
|---|---|---|---|
| Zelweger | Condrodistrofie. Glaucom. Hepatomegalie. Anomalii cerebrale | Rinichi polichistic | Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Polidactilie. Hidrocefalie internă | Rinichi polichistic de tip infantil | Autosomal recesiv |
| Meckel | Encefalocel. Polidactilie. Frunte proeminentă | Rinichi polichistic | Autosomal recesiv |
| Oro-digito-facial | Palatoschizis. Malformații digitale | Rinichi polichistic | X-linkat. Letal |
| Onico-osteodisplazia („Nail-patela-syndrome“) | Displazia unghiilor și rotulei | Nefrită-nefroză (inclusiv congenitală) | Autosomal dominant |
| Potter | Facies dismorfic. Anomalii genitale, cardiace, scheletice, pulmonare | Agenezie renală | |
| Spina bifida | Meningomielocel | Duplicitate ureterală.<br>Rinichi în potcoavă.<br>Hidronefroză congenitală<br>Ascită neonatală | |
| Hemihipertrofie | Hemihipertrofie | Tumoră Wilms. Hipospadias | |
| Marfan (arahnodactilie) | Arahnodactilie. Malformații cardiace și oculare | Anomalii diverse (inclusiv ectopie, duplicații, (pielonefrită) | Autosomal dominant |
| Beckwith | Hipoglicemie. Macroglosie | Displazie. Tumoră Wilms | Autosomal dominant |
| Anemie Fanconi | Anemie hipoplazică. Anomalii de schelet | Anomalii diverse | Autosomal recesiv |
| Smith-Lemli-Opitz | Facies dismorfic. Anomalii de schelet. Nanism. Criptorhidie | Hipospadias | (?) Autosomal recesiv |
| Rubinstein-Taybi | Hipertrofia degetului mare. Dismorfie facială cu maxilar hipoplazic | Ureter dilatat | |
| Apert (Acrocefalosindactilie) | Craniostenoză. Sindactilie | Rinichi polichistic. Hidronefroză | Autosomal dominant |
| Fără denumire | Osteoliza oaselor carpului și tarsiene | Insuficiență renală<br>Hipertensiune | (?) Autosomal dominant |
| Carpanter (Acrocefalopolisindactilie) | Acrocefalie. Hipoplazia maxilarelor. Exoftalmie | Aminoacidurie | (?) |

***Tabelul* 1.96 (continuare)**

| *Denumirea sindromului* | *Componentele principale* | *Anomalii renale* | *Ereditate* |
|---|---|---|---|
| Ehlers-Danlos (Cutis hiperelastica) | Hiperlaxitatea tegumentelor şi articulaţiilor | Obstrucţie pelviureterală | Autosomal dominant |
| Jeune | Distrofie toracică asfixiantă | Proteinurie. Necroza medularei | |
| Fără denumire | Agenezia sacrumului | Vezică neurogenă | |
| Russel-Silver | Hemihipertrofie. Nanism. Disostoză craniofacială | Obstrucţie pelviuretrală. Reflux vezicouretral. Pielonefrită | |
| Fără denumire | Asimetrie congenitală | Hipospadias. Medulara renală „spongioasă". Rinichi non-funcţional. Tumori suprarenaliene | |
| Lentiginoză | Hipogonadotropism. Hiposomie | Agenezie renală unilaterală. Hidronefroză | Autosomal dominant |
| Ellis-Van Creveld (Displazie condroectodermală) | Nanism. Polidactilie. Distrofia unghiilor. Malformaţii cardiace | Nefrocalcinoză. Glomeruloscleroză | Autosomal recesiv |
| Acral-renal | Anomalii ale extremităţilor şi urechii | Hipospadias. Agenezie renală. Duplicitate renoureterală | |
| Fără denumire | Ectopie laterală a mameloanelor | Hipoplazie renală | |
| Bloom | Eritem telangiectazic congenital al feţei. Nanism. Fotosensibilitate | Hipospadias | Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Păr roşu sau blond | Boală chistică medulară | |
| EEC | Ecrodactilie (E) Palatoschizis (C) Displazie octodermală (E) | Agenezie renală | |
| Golderhar (Displazie oculo-auriculo-vertebrală) | Chiste dermoide epibulbare. Formaţiuni „apendiculare", preauriculare. Anomalii vertebrale | Anomalii renale diverse | |
| Oro-cranio-digital | Palatoschizis. Sindactilie. Microcefalie. Deformare în flexie a degetelor | Rinichi în potcoavă | Autosomal recesiv |
| Ectromelie cu ihtioză | Ihtioză unilaterală. Anomalii ale membrelor | Rinichi polichistic<br>Hidronefroză | Autosomal recesiv |
| Roberts | Tetrafocomelie. Palatoschizis. Hipertrofie genitală | Rinichi polichistic<br>Alte anomalii renale | Autosomal recesiv |

Dr. Mariana Nica

Tabelul 1.97

**Participarea renală în cadrul unor sindroame asociind anomalii viscerale**

| *Denumirea sindromului* | *Componentele principale* | *Anomalii renale* | *Ereditate* |
|---|---|---|---|
| „Prune belly“ | Displazia musculaturii abdominale. Criptorhidie | Displazie de tract urinar | |
| Fără denumire | Extrofie vezicală. Anomalii rectale etc. | Anomalii renale diverse | |
| Fără denumire | Imperforație anală | Fistulă rectouretrală | |
| Fără denumire | Pneumotorax. Pneumomediastin | Displazie renală. Rinichi polichistic | |
| Scleroza tuberoasă | Scleroză tuberoasă. Adenoame sebacee. Macule depigmentate | Tumori mixte renale. Angiolipoame. Rinichi chistic | Autosomal dominant |
| Displazia familială Ivemark | Hepatomegalie. Displazie pancreatică | Displazie renală | Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Atrezie vaginală | Anomalii diverse | |
| Von Hippel-Lindau | Angioame retiniene, cerebrale etc. Chiste pancreatice | Rinichi chistic. Carcinom renal. Feocromocitom | Autosomal dominant |
| Fără denumire | Chiste hepatice | Boală polichistică infantilă | Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Chiste hepatice și pancreatice | Boală polichistică de tip adult | Autosomal dominant |
| Fără denumire | Fibroză hepatică congenitală | Rinichi polichistic | Autosomal recesiv |
| Von Recklinghausen | Neurofibromatoză multiplă. Coarctație de aortă | Stenoză de arteră renală Feocromocitom | Autosomal dominant |
| Fără denumire | Cordon ombilical „gigant“ | Persistență de uraca | |
| Hirschprung | Megacolon congenital | Uropatie obstructivă | |
| Fără denumire | Lipodistrofie | Nefrită cronică | |
| Sicklemie | Hemoglobină „S“ | Hematurie prin leziunile medularei renale | Autosomal recesiv |

Tabelul 1.97 (continuare)

| *Denumirea sindromului* | *Componentele principale* | *Anomalii renale* | *Ereditate* |
|---|---|---|---|
| Fără denumire | Pseudohermafroditism | Tumoră Wilms. Boală renală degenerativă | |
| Fără denumire | Gigantism fetal | Hamartoame renale. Tumoră Wilms | Autosomal recesiv |
| Lisencefalie | Microcefalie. Frunte proeminentă. Polidactilie | Agenezie renală | Autosomal recesiv |
| Cerebrohepatorenal | Hipotonie. Hepatomegalie. Anomalii otice | Chiste renale corticale. Hipospadias | (?) Autosomal recesiv |
| Leprechaunism | Emaciere. Hirsutism. Anomalii endocrine | Aminoacidurie | (?) Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Arteră ombilicală unică | Anomalii renale | |
| Fără denumire | Leucemie | Afectare renală | |
| Fără denumire | Coarctaţia aortei abdominale | Stenoza arterei renale | |
| Fără denumire | Cardiopatie congenitală cianogenă | Glomerulomegalie. Proteinurie | |
| Cardiofacial | Asimetrie facială în timpul plînsului. Anomalii multiple, inclusiv cardiopatii congenitale | Anomalii renale diverse | |
| Limfangiectazie intestinală | Enteropatie exsudativă cu pierdere de proteine | Sindrom nefrotic | |
| Baber | Ciroză hepatică congenitală | Aminoacidurie | |
| Lipodistrofie parţială | Lipodistrofie facială. Hipocomplementemia | Glomerulonefrită | |
| Anomalia „Vater"* | Anomalii vertebrale. Atrezie traheo-esofagiană sau esofagiană. Atrezie anală. Displazie de radius. Anomalii cardiace etc. | Anomalii renale | ? |

* De la iniţialele cuvintelor din limba engleză ce desemnează diferitele anomalii extrarenale asociate.

Tabelul 1.93

**Participarea renală în cadrul unor boli genetice de metabolism sau unor sindroame asociind anomalii metabolice**

| *Boala sau sindromul* | *Componentele principale* | *Anomalii renale* | *Ereditate* |
|---|---|---|---|
| Fabry (Angiokeratoma corporis diffusum) | Angioame cutanate<br>Dureri abdominale și de membre | Nefrită și insuficiență renală | X-linkat |
| Wilson (Degenerescența hepatolenticulară) | Semne extrapiramidale<br>Afectare hepatică | Disfuncție tubulară | Autosomal recesiv |
| Fructozemia | Hipoglicemie. Afectare hepatică. Distrofie | Proteinurie. Aminoacidurie | Autosomal recesiv |
| Galactozemia | Cataractă. Leziune cerebrală și hepatică. Malnutriție | Disfuncție tubulară | Autosomal recesiv |
| Von Gierke (glicogenoza tip I) | Hipoglicemie. Hepatomegalie | Disfuncție tubulară | Autosomal recesiv |
| Tirozinoza | Malnutriție. Febră. Hepatomegalie | Disfuncție tubulară | Autosomal recesiv |
| Hidroxiprolinemia | Retard psihic | Hematurie | (?) Autosomal recesiv |
| Hiperprolinemia | Surditate. Epilepsie. Retard psihic | Insuficiență renală | Autosomal recesiv |
| Deficitul de colesterol-acil transferază | Opacități corneene. Anemie | Proteinurie. Insuficiență renală | Autosomal recesiv |
| Lesch-Nyhan | Retard psihic. Automutilare. Hiperuricemie | Litiază | X-linkat |
| Febra mediteraneană familială | Dureri abdominale. Febră | Amiloidoză. Proteinurie, Insuficiență renală | Autosomal recesiv |
| Fără denumire | Urticarie. Surditate | Amiloidoză | Autosomal dominant |
| Hipercalcemia infantilă | Hipercalcemie la sugar. Retard psihic. Facies dismorfic. Stenoză aortică supravalvulară | Stenoza arterei renale | |
| Scorbut | Hemoragii cutanate, subperiostale | Aminoaciduria | |
| Hipermetioninemia | Ciroză hepatică. Hiperplazie pancreatică insulară | Rinichi mari<br>Aminoacidurie | Autosomal recesiv |
| Hiperparatiroidism | Hipercalcemie | Acidoză tubulară proximală<br>Litiază renală | |
| Fără denumire | Hiperuricemia | Nefropatie ereditară | Autosomal dominant |

### Participarea renală în cadrul unor infecții

*Tabelul 1.99*

| *Boala sau sindromul* | *Principalele componente* | *Anomalii renale* |
|---|---|---|
| Rubeola congenitală | Cataractă<br>Malformații cardiace<br>Surditate<br>Microcefalie<br>etc., etc. | Variate |
| Infecție cu virus urlian, varicelos sau ECHO | | „Sindrom nefritic acut“ |
| Sarcoidoza | Leziuni pulmonare<br>Noduli cutanați<br>Adenopatie | Nefrocalcinoză |
| Mononucleoza infecțioasă | Stare generală alterată<br>Limfadenopatie<br>Edem periorbitar<br>Splenomegalie | Nefrită interstițială rapid progresivă |
| Schistosomiază | Hematurie | Sindrom nefrotic<br>Obstrucție ureterală |

### Participarea renală în cadrul unor anomalii cromozomiale

*Tabelul 1.100*

| *Sindromul* | *Principalele componente* | *Anomalii renale* |
|---|---|---|
| Trisomia C | Dismorfie facială. Anomalii articulare. Palatoschizis | Atrezie ureterală. Displazie chistică |
| Trisomia D : Patau | Palatoschizis. Facies dismorfic. Cardiopatie congenitală | În 60% din cazuri prezența unui rinichi polichistic sau a altor anomalii |
| Trisomia E : Edwards | Anomalii ale faciesului și pavilionului auricular. Dismaturitate. Degete suprapuse. Cardiopatie congenitală | Rinichi chistic, rinichi în potcoavă sau alte anomalii (prezente în 70% din cazuri) |
| Trisomia 21 : Down | Facies dismorfic. Brahicefalie. Cardiopatie congenitală etc. | Rinichi chistic sau alte anomalii (prezente în 70% din cazuri) |
| „Cat-eye“ | Coloboma. Anomalii rectale. Facies dismorfic. Cardiopatie congenitală | Agenezie renală sau alte anomalii (60—100% din cazuri |
| Deleția brațului scurt al cromozomului 5 (Cri du chat | Facies anormal. Țipăt carcteristic. Retard psihic | Variate |
| Alte anomalii autosomale | | Variate |
| XO : Turner | Nanism. Cardiopatie congenitală. Amenoree | Rinichi în potcoavă. Duplicitate. Anomalii de rotație etc. (prezente în 60% din cazuri) |
| XXY : Klinefelter | Ginecomastie. Azoospermie. Hipogonadism | Rareori prezente |

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CHANTLER C. — "Syndromes with a renal component". In: Rubin M. I. and Barratt T. M. (eds.): „Pediatric nephrology", p. 891—928, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.
2. MC KUSICK V. A. — "Mendelian inheritance in man" 3 rd ed., John's Hopkins Press, Baltimore and London, 1971.
3. SMITH D. W. — "Recognizable patterns of human malformation", I st ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, 1970.
4. STANBURY J. B., WYNGAARDEN J. B. AND FREDERICKSON D. S. — „The metabolic basis of inherited disease", 4 th ed. Mc Graw Hill Book Co., New York, 1978.

# 2.

# APARATUL GENITAL

# 2.1. EMBRIOGENEZA ȘI DEZVOLTAREA APARATULUI GENITAL

## 2.1.1. EMBRIOGENEZA ȘI DEZVOLTAREA GONADELOR

Sexul embrionului este determinat genetic, în momentul fecundării ovulului, dar gonadele nu-și cîștigă aspectul morfologic specific de sex decît după săptămîna a 7-a de viață intrauterină (i.u.).

Embriogeneza gonadelor începe în săptămîna a 4-a i.u. prin apariția unei perechi de pliuri longitudinale — pliurile gonadale — de fiecare parte a liniei mediane, între mezonefros și mezenterul dorsal (fig. 2.1). Ele sînt realizate prin proliferarea epiteliului coelomic și condensarea mezenchimului subiacent.

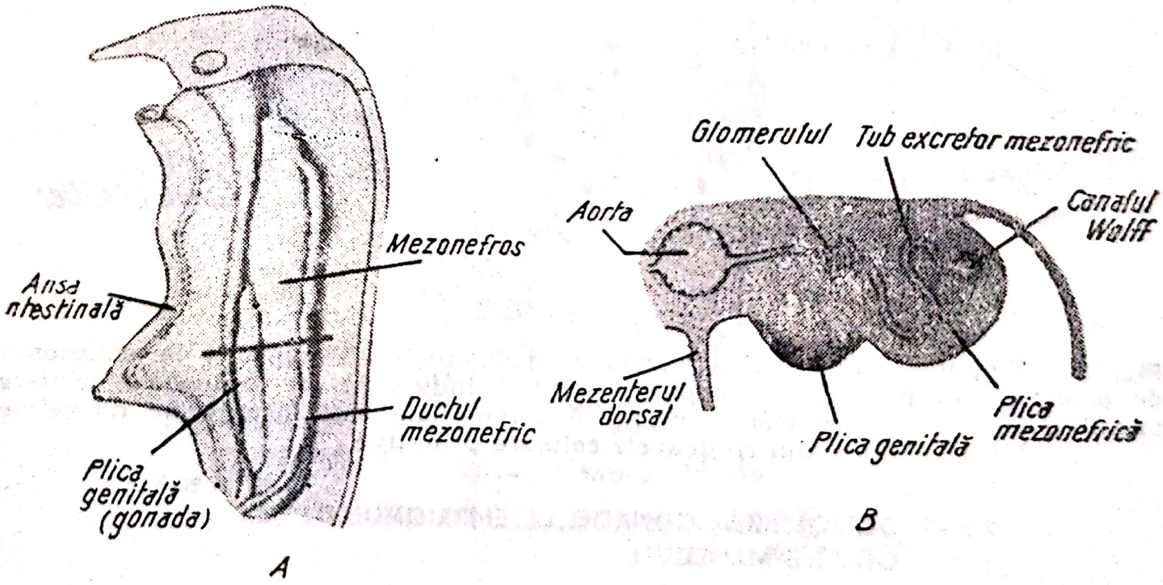

Ansa
ntestinală
Mezonefros
Duchul
mezonefric
Plica
genitală
(gonada)
A
Glomerulul
Tub excretor mezonefric
Aorta
Canalul
Wolff
Mezenterul
dorsal
Plica genitală
Plica
mezonefrică
B

*Fig. 2.1.* A. Schema relațiilor între plica genitală și mezonefros. De notat localizarea canalului mezonefric (sau wolffian).
B. Secțiune transversală prin structurile mezonefrice și plica genitală la nivelul indicat în A.

Celulele germinative nu apar în pliurile gonadice pînă în săptămîna a 6-a i.u. ; la mamifere și om ele se formează într-un stadiu precoce al dezvoltării și sînt localizate inițial în peretele sacului vitelin, în apropierea alantoidei. De aici ele migrează amoeboid, de-a lungul mezenterului dorsal al intestinului inferior către regiunea pliurilor gonadale, pe care le invadează în săptămîna a 6-a i.u. Celulele germinative primordiale au efecte inductoare asupra dezvoltării gonadei primitive spre ovar sau testicul.

### 2.1.1.1. STADIUL DE GONADĂ „INDIFERENTĂ"

Cu scurt timp înainte și în cursul sosirii celulelor germinative primordiale, epiteliul coelomic al pliurilor gonadale proliferează și celulele epiteliale pătrund în mezenchimul subiacent. Aici formează un număr de cordoane neregulate, *cordoanele germinative primare,* care — progresiv — înconjoară celulele germinative primordiale. La ambele sexe, aceste cordoane sînt conectate la epiteliul de suprafață și în acest stadiu al dezvoltării este imposibil de a diferenția gonada după sexul genetic al embrionului (fig. 2.2).

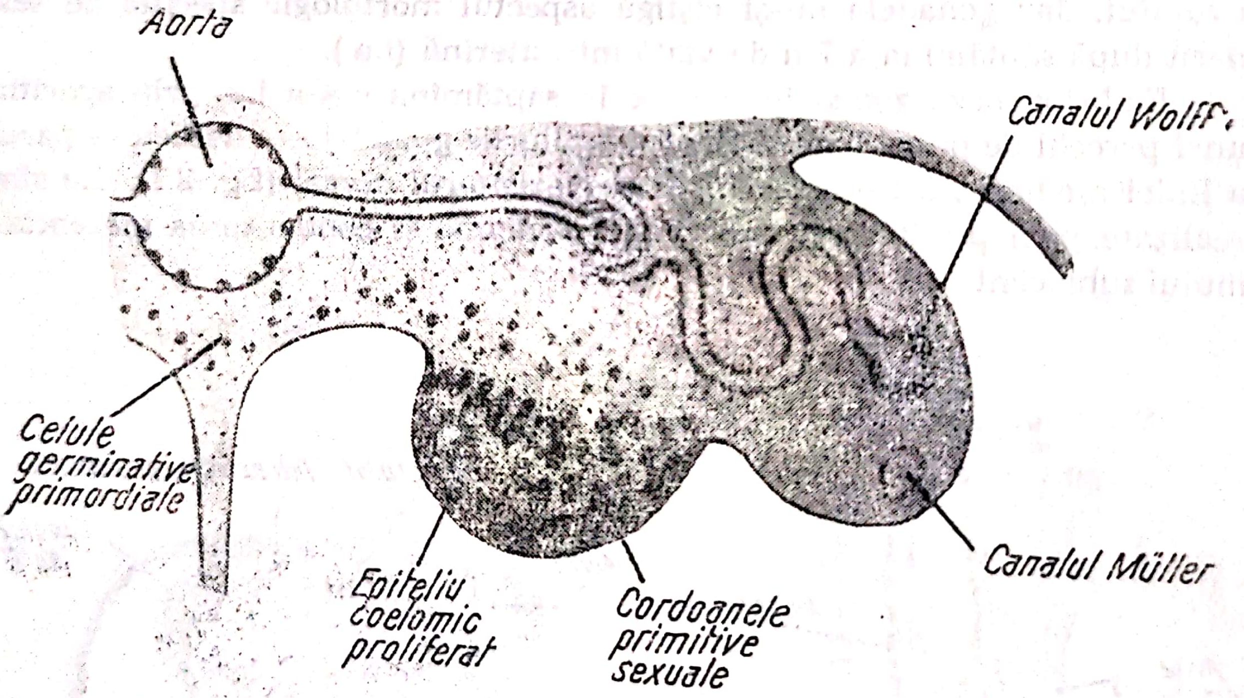

Aorta
Canalul Wolff
Celule germinative primordiale
Epiteliu coelomic proliferat
Cordoanele primitive sexuale
Canalul Müller

**Fig.** 2.2. Secțiune transversală schematică prin regiunea lombară la embrionul de 6 săptămîni, prezentînd gonada în stadiul indiferent cu cordoanele celulare primitive. Unele din celulele germinative primordiale sînt înconjurate de celule din cordoanele celulare primitive.

### 2.1.1.2. DEZVOLTAREA GONADEI LA EMBRIONUL DE SEX GENETIC MASCULIN

Cordoanele germinative primare continuă să prolifereze între 6 și 8 săptămîni de viață i.u. și pătrund adînc în medulara gonadei. Ele formează o serie de cordoane celulare bine definite, anastomozate între ele și cunoscute sub numele de cordoanele testiculare. **Către hilul gonadei, cordoanele se divid într-o rețea de linii celulare fine, care ulterior vor** da naștere tubilor *rete testis* (fig. 2.3).

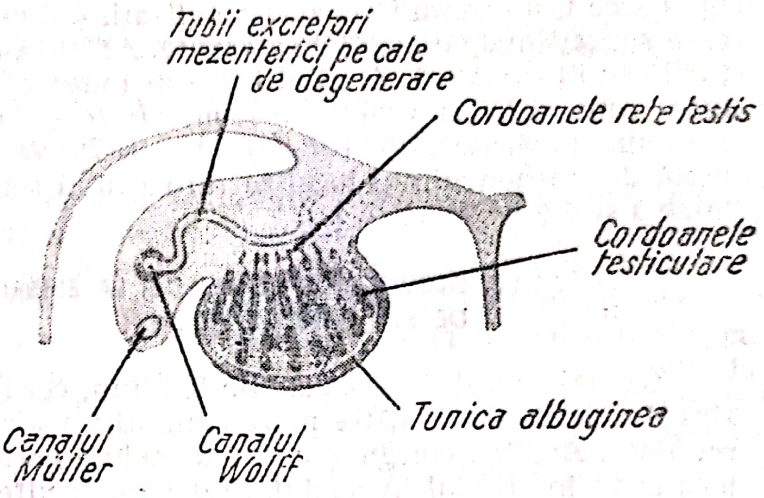

Tubii excretori mezenterici pe cale de degenerare
Cordoanele rete testis
Cordoanele testiculare
Tunica albuginea
Canalul Müller
Canalul Wolff

*Fig. 2.3.* Secțiune transversală prin testicul la embrionul de 8 săptămîni. Se observă tunica albuginea, cordoanele testiculare, *rete testis* și celulele germinative primordiale. Glomerulul și capsula Bowman corespunzătoare unui tub excretor mezonefric sînt în regresie.

În cursul dezvoltării ulterioare, cordoanele testiculare **pierd contactul** cu epiteliul de suprafață și, la sfîrșitul celei de a 7-a **săptămîni, sînt separate de acesta printr-o pătură densă de țesut conjunctiv fibros, *albuginea*** (vezi fig. 2.2). Epiteliul de suprafață se turtește **și devine mezoteliu ;** tunica *albuginea* formează capsula testiculară.

În luna a 4-a i.u. cordoanele testiculare **iau forma de potcoavă și ex**tremitățile se continuă cu cordoanele celulare **ale rețelei testiculare *(rete testis)*** (fig. 2.4).

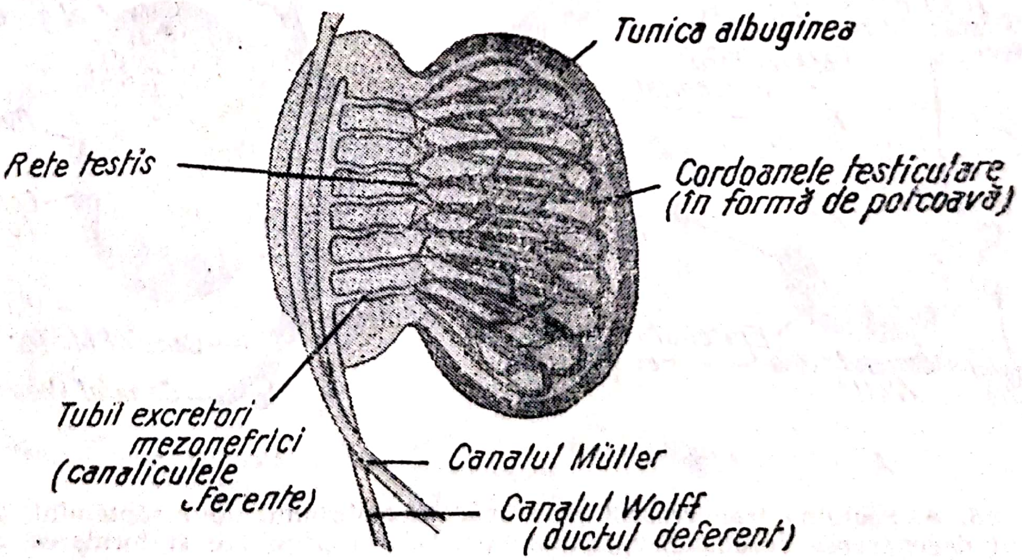

Tunica albuginea
Rete testis
Cordoanele testiculare (în formă de potcoavă)
Tubii excretori mezonefrici (canaliculele eferente)
Canalul Müller
Canalul Wolff (ductul deferent)

***Fig. 2.4.* Reprezentare schematică a testiculului și ductelor genitale la 4 luni de viață intrauterină.** Cordoanele testiculare — **în formă de potcoavă** — **se continuă cu cordoanele *rete testis*. De notat canaliculele eferente (tubuli** excretivi mezonefrici) care se continuă cu ductul wolffian.

În cursul vieții fetale, cordoanele testiculare sînt compuse din celule germinative primare și celulele epiteliale. Ultimele derivă din suprafața glandei și vor da naștere *celulelor Sertoli*. Cordoanele rămîn solide pînă la pubertate, cînd își vor dezvolta un lumen, alcătuind *tubii seminiferi*; îndată ce tubii seminiferi sînt canalizați, se unesc rapid cu tubii *rete testis*, care se continuă cu *canalele eferente*. Acestea, în număr de 5—12, sînt resturile tubilor excretorii ai sistemului mezonefric, funcționînd ca legătură între *rete testis* și *canalul mezonefric (canalul Wolff)*, din care la sexul masculin ia naștere *ductul deferent*. *Celulele interstițiale Leydig* se dezvoltă din mezenchimul localizat între tubii seminiferi și devin numeroase între 4 și 6 luni de viață i.u.

### 2.1.1.3. DEZVOLTAREA GONADEI LA EMBRIONUL DE SEX GENETIC FEMININ

La embrionul de sex genetic feminin, cordoanele germinative primare sînt desfăcute — de către mezenchimul invadat — în cuiburi celulare neregulate. Acestea conțin grupuri de celule germinative primordiale și sînt localizate în special în medulara gonadei; ulterior vor dispărea, fiind înlocuite de o stromă vasculară care formează *medulara ovariană*.

Epiteliul de suprafață al gonadei testiculare rămîne subțire și continuă să prolifereze. În săptămîna a 7-a de viață i.u. el dă naștere la o a doua generație de cordoane celulare — *cordoanele corticale* — care pătrund în mezenchimul subiacent, dar continuă să rămînă legate de suprafața gonadei. În luna a 4-a, aceste cordoane sînt desfăcute în cuiburi izolate de celule, fiecare înconjurînd una sau mai multe celule germinative primitive (fig. 2.5). Celulele germinative se dezvoltă ulterior ca *ovogonii*, în timp ce

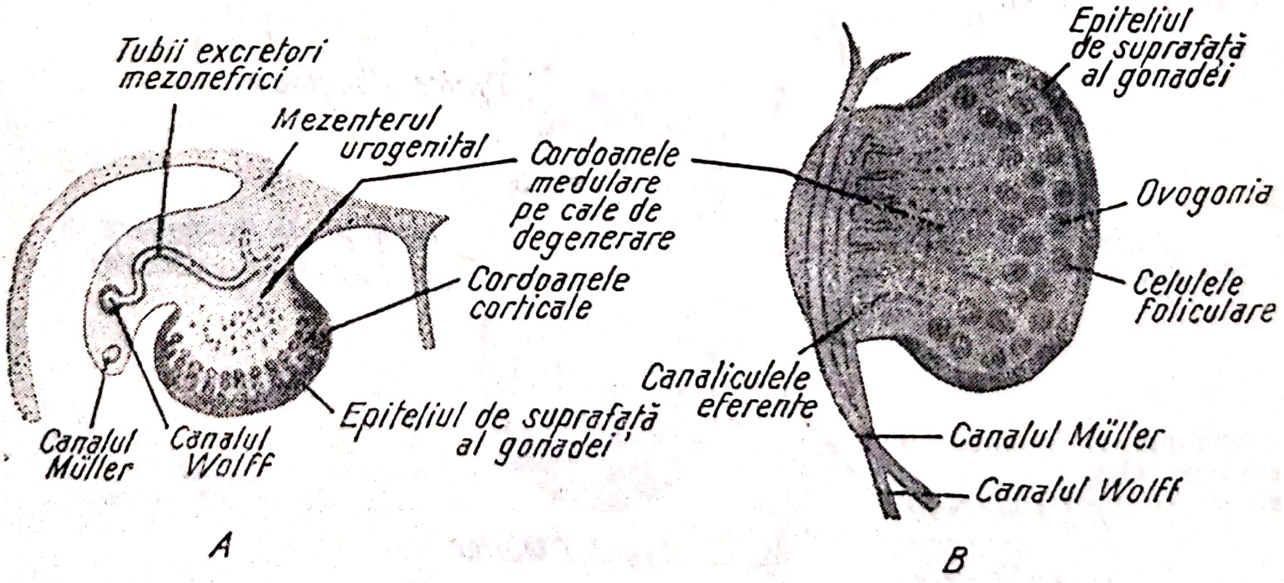

Tubii excretori mezonefrici
Mezenterul urogenital
Cordoanele medulare pe cale de degenerare
Cordoanele corticale
Epiteliul de suprafață al gonadei
Canalul Müller
Canalul Wolff
A
Epiteliul de suprafață al gonadei
Ovogonia
Celulele foliculare
Canaliculele eferente
Canalul Müller
Canalul Wolff
B

*Fig. 2.5.* A. Secțiune transversală prin ovar la embrionul de 7 săptămîni, demonstrînd degenerarea cordoanelor sexuale (medulare) primitive și formarea cordoanelor corticale.
B. Schiță schematică a ovarului și ductelor genitale la 7 luni de viață intrauterină. De notat degenerarea cordoanelor medulare. Tubulii excretori mezonefrici (canaliculele eferente) nu comunică cu *rete ovari*. Zona corticală a ovarului conține grupuri de ovogonii înconjurate de celule foliculare.

celulele epiteliale înconjurătoare, descendente ale epiteliului de suprafață, formează *celulele foliculare* (cordoanele corticale secundare) ; acestea sînt tot atît de caracteristice pentru sexul feminin, pe cît de caracteristică este și absența tubilor medulari care să formeze o *rete ovarii*.

## 2.1.2. EMBRIOGENEZA ȘI DEZVOLTAREA CANALELOR (CONDUCTELOR) GENITALE

### 2.1.2.1. CONDUCTELE GENITALE ÎN STADIUL „INDIFERENT"

În săptămîna a 6-a de viață i.u. embrionii de ambele sexe au 2 perechi de *canale genitale : canalele mezonefrice (wolffiene),* care leagă mezonefrosul de cloacă, și *canalele paramezonefrice (mülleriene)* (fig. 2.6). Acestea din urmă iau naștere ca invaginații longitudinale ale epiteliului coelomic pe suprafața anterolaterală a plicilor urogenitale. Cranial se deschid în cavitatea coelomică printr-o structură ombilicată, iar caudal merg întîi lateral de canalele mezonefrice, pe care apoi le încrucișează ventral, mergînd caudomedial ; pe linia mediană fiecare canal Müller vine în contact cu omonimul său de partea opusă. Cele 2 canale sînt inițial separate de un sept. Porțiunea caudală a celor două conducte unificate continuă să crească pînă ce vine în contact cu peretele posterior al sinusului urogenital, condiționînd formarea unei mici proeminențe a acestuia, *tuberculul Müller*. Canalele wolffiene se deschid în sinusul urogenital, de fiecare parte a tuberculului Müller.

Ulterior, în funcție de sex, fie canalul Wolff, fie canalul Müller, ajung la dezvoltare deplină (vezi fig. 2.6).

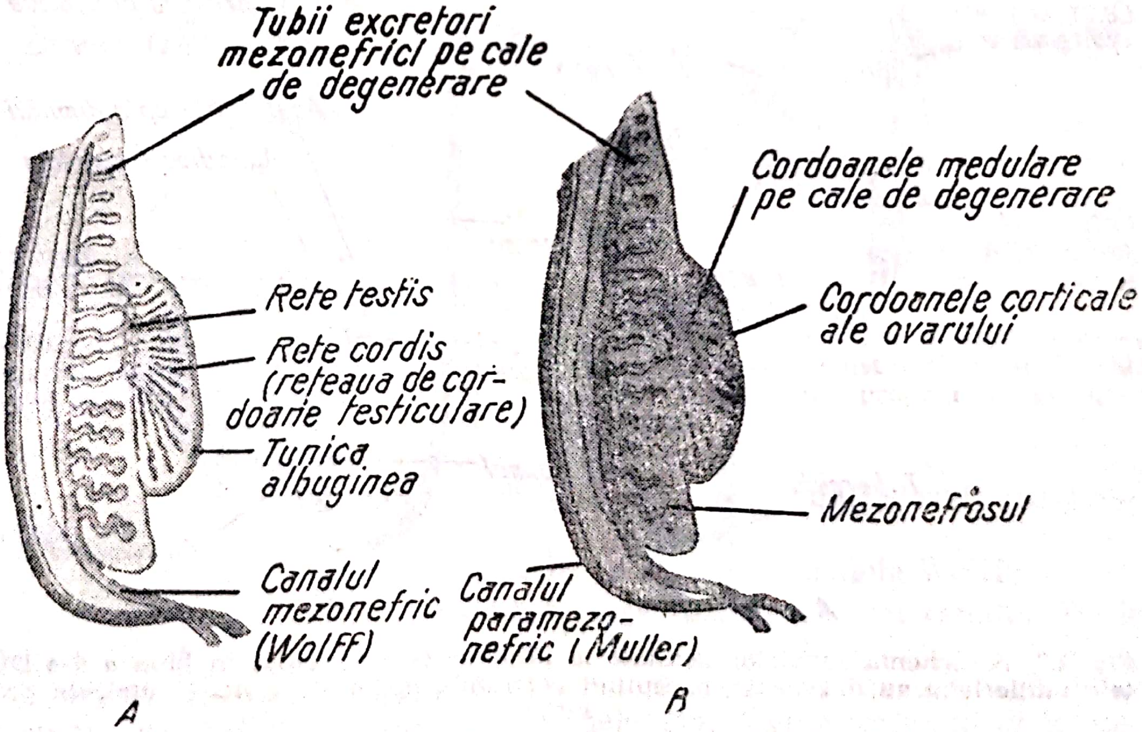

Tubii excretori mezonefrici pe cale de degenerare
Cordoanele medulare pe cale de degenerare
Rete testis
Cordoanele corticale ale ovarului
Rete cordis (rețeaua de cordoane testiculare)
Tunica albuginea
Mezonefrosul
Canalul mezonefric (Wolff)
Canalul paramezonefric (Müller)
A
B

Fig. 2.6. Diagrama canalelor genitale la embrionul de 6 săptămîni de sex masculin (A) și feminin (B). Canalele wolffiene și mülleriene sînt prezente la ambele sexe. De observat tubulii excretori ai mezonefrosului și relațiilor lor cu gonada în cursul dezvoltării.

### 2.1.2.2. DEZVOLTAREA CONDUCTELOR GENITALE LA EMBRIONUL DE SEX MASCULIN

Pe măsură ce mezonefrosul regresează, tubii excretori localizați cranial de gonadă dispar complet. Cei localizați în regiunea testiculului pe cale de dezvoltare — *tubii epigenitali* — își pierd glomerulii și devin ceva mai scurți ; în dezvoltarea ulterioară stabilesc legături cu *rete testis*, formînd *ductele eferente* (fig. 2.7). Tubii excretori ai mezonefrosului, localizați la polul caudal al testiculului — tubii paragenitali — rămîn funcționali pînă la sfîrșitul lunii a 3-a i.u., nu se unesc cu *rete testis*, pierzînd ulterior și contactul cu canalul Wolff, derivînd vestigial *paradidimul*.

În ciuda regresiunii majorității tubilor excretori ai mezonefrosului, canalele wolffiene persistă, exceptînd porțiunea lor cranială extremă, ce rămîne ca un vestigiu : *apendicele epididimului*. Canalul Wolff formează la sexul masculin calea genitală principală. Imediat sub emergența ductelor eferente el se alungește considerabil și devine foarte contort, formînd epididimul. De la porțiunea caudală a epididimului și pînă la vezicula seminală, canalele wolffiene capătă o tunică musculară groasă și devin ducte deferente (vezi fig. 2.7).

În schimb, canalele Müller regresează aproape în întregime la finele săptămînii a 8-a i.u., exceptînd o mică porțiune cranială terminală care persistă vestigial ca *appendix testis*.

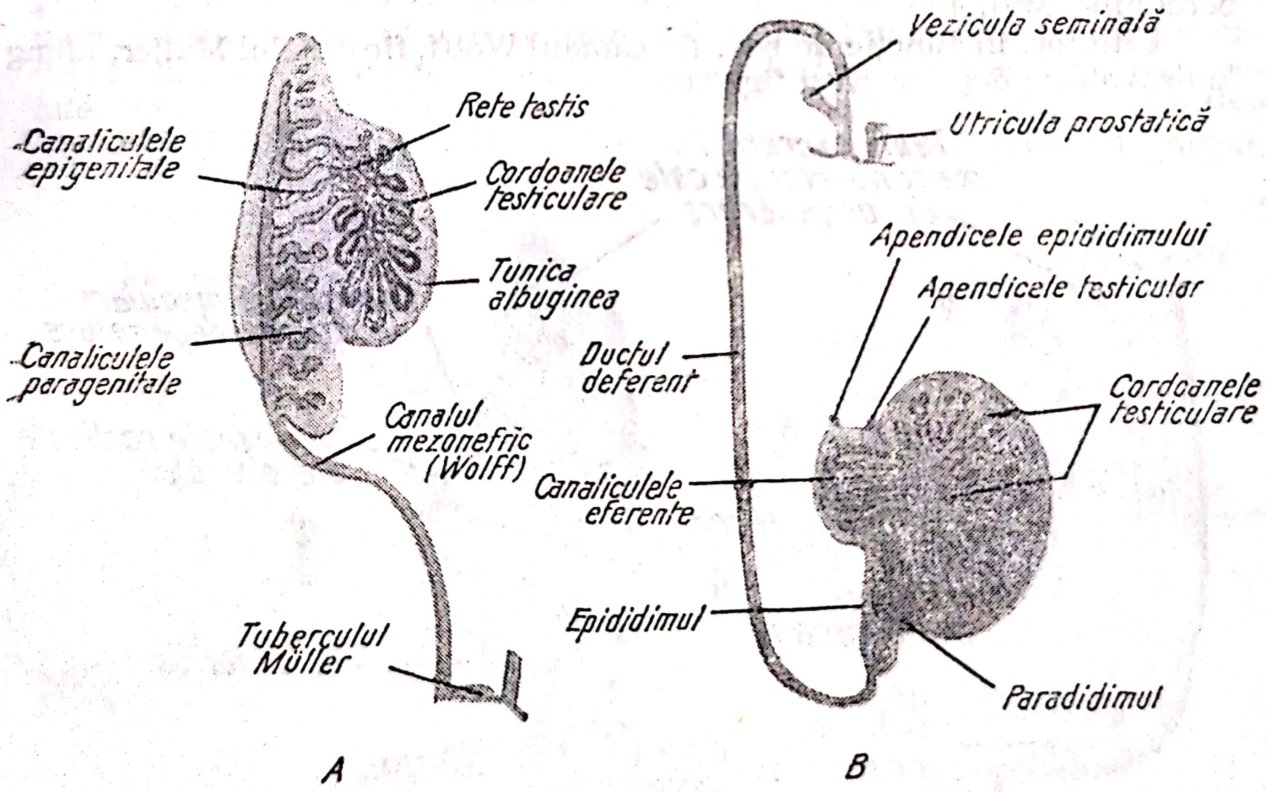

Canaliculele epigenitale
Rete testis
Cordoanele testiculare
Tunica albuginea
Canaliculele paragenitale
Canalul mezonefric (Wolff)
Tuberculul Müller
A
Vezicula seminală
Utricula prostatică
Apendicele epididimului
Apendicele testicular
Ductul deferent
Cordoanele testiculare
Canaliculele eferente
Epididimul
Paradidimul
B

*Fig.* 2.7. A. Schema canalelor genitale la fătul de sex masculin în luna a 4-a Ductele mülleriene au degenerat, exceptînd porțiunile *appendix testis* și utricula prostatică.

B. Canalele genitale după coborîrea testiculului. De notat cordoanele testiculare în formă de potcoavă, *rete testis* și canaliculele eferente, care comunică cu ductul deferent. Paradidimul este format de rămășițele tubulilor mezonefrici paragenitali.

### 2.1.2.3. DEZVOLTAREA CONDUCTELOR GENITALE LA EMBRIONUL DE SEX FEMININ

Inițial, la embrionul de sex feminin, canalelor Müller — care ajung la dezvoltare completă la sexul feminin — li se pot recunoaște 3 porțiuni (fig. 2.8) :

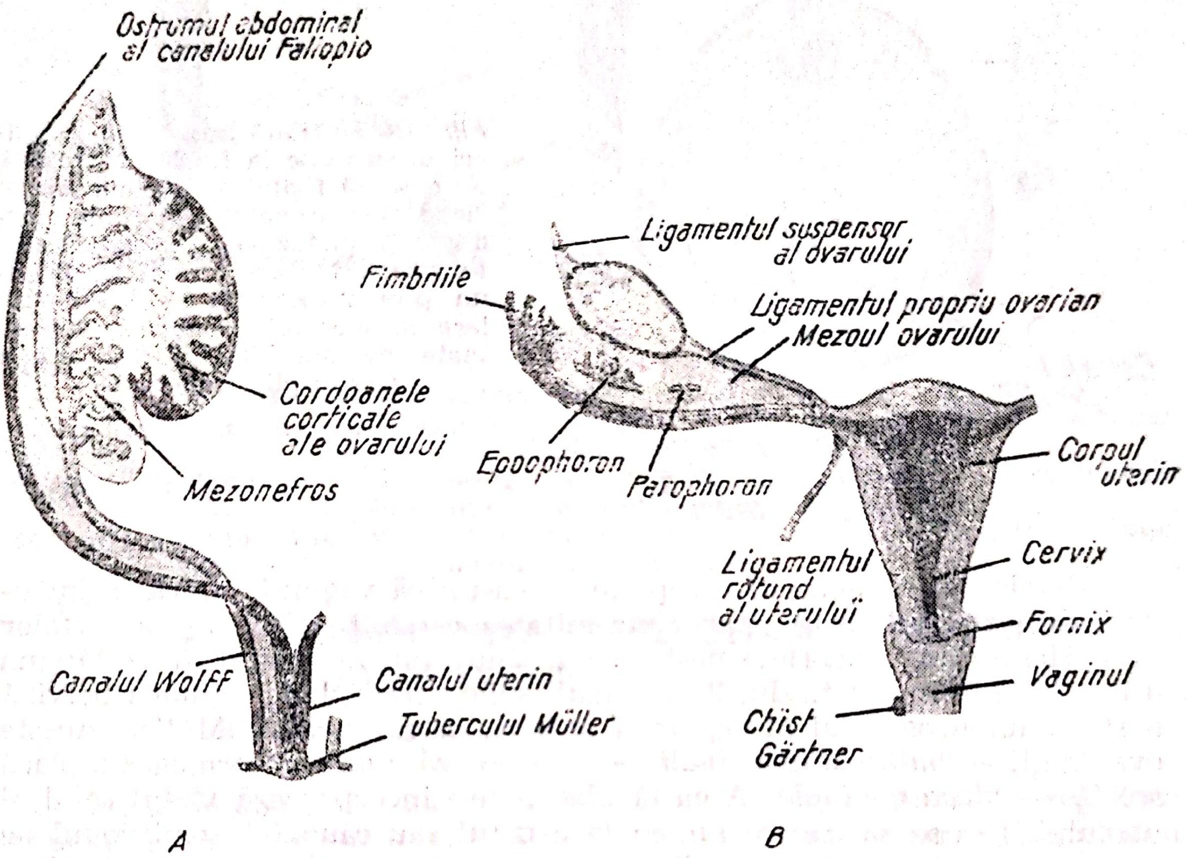

Ostiumul abdominal al canalului Fallopio
Ligamentul suspensor al ovarului
Fimbriile
Ligamentul propriu ovarian
Mezoul ovarului
Cordoanele corticale ale ovarului
Mezonefros
Epoophoron
Parophoron
Corpul uterin
Cervix
Ligamentul rotund al uterului
Fornix
Vaginul
Canalul Wolff
Canalul uterin
Tuberculul Müller
Chist Gärtner
A
B

*Fig. 2.8.* A. Reprezentare schematică a canalelor genitale la embrionul de sex feminin la finele celei de a 2-a luni de viață intrauterină. De notat tuberculul Müller și formarea canalului uterin.
B. Canalele genitale după coborîrea ovarului în pelvis. Unicele rămășițe ale sistemului mezonefric sînt epoophoronul, paraoophoronul și chistul Gärtner. Se observă și ligamentul suspensor al ovarului, ligamentul ovarian propriu și ligamentul rotund al uterului.

— porțiunea cranială, verticală, care se deschide în cavitatea coelomică ;

— porțiunea mijlocie, orizontală, încrucișînd canalele Wolff ;

— porțiunea caudală, verticală, care fuzionează cu canalul Müller controlateral.

O dată cu coborîrea ovarului, primele 2 porțiuni se dezvoltă ca *oviduct* (sau *trompa Fallopio)* ; deschiderea coelomică devine *ostiumul abdominal al trompei.*

Evoluția porțiunii mijlocii a canalului Müller are efecte profunde asupra structurilor pelvine. Pe măsura creșterii lor mediocaudale, plicile urogenitale își schimbă poziția și ajung progresiv în plan orizontal; cînd canalele Mülleriene ajung să se unească pe linia mediană, se formează o plică largă transversă pelvină. Această plică, extinsă de la marginile laterale ale canalelor Mülleriene, fuzionate la peretele lateral al pelvisului, este cunoscută ca ligamentul larg al uterului; în porțiunea sa superioară conține oviductul, iar pe partea posterioară se află ovarul (fig. 2.9).

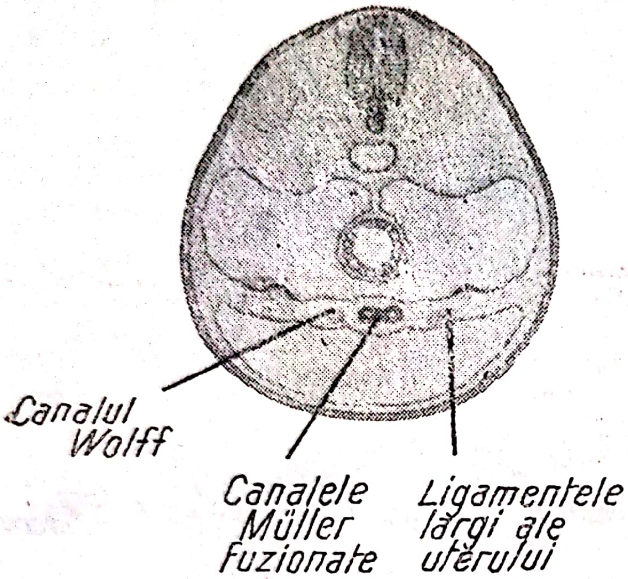


*Fig. 2.9.* Secțiune transversă a plicei urogenitale la finele dezvoltării. Se observă faptul că ductele mülleriene sînt apropiate pe linie mediană și au fuzionat. Ca rezultat al fuzionării lor s-a format în pelvis un pliu transversal — ligamentul larg al uterului. Gonadele sînt situate pe marginea posterioară a acestui pliu transversal.

Datele noi — general acceptate — susțin că vaginul derivă în întregime din sinusul urogenital. Extremitatea caudală solidă a conductelor mülleriene atinge peretele posterior al sinusului urogenital în săptămîna a 9-a i.u. Puțin mai tîrziu, 2 evaginații solide cresc din porțiunea pelvină a sinusului urogenital în regiunea de contact cu canalele Müller. Aceste evaginații — *bulbii sinovaginali* — proliferează intens și formează o placă solidă — *placa vaginală*. Această placă, care incorporează vîrful solid al uterului, începe să capete lumen la capătul său caudal la embrionul de 11 săptămîni. Între timp, proliferarea continuă la capătul cranial al plăcii, crescînd distanța între lumenul uterin și sinusul urogenital. Din luna a V-a i.u., lumenul vaginal este canalizat în întregime și expansiunile inelare ale plăcii de la nivelul terminației uterine a canalelor Müller fuzionate formează *fornixul vaginal*. Lumenul vaginal rămîne separat de cel al sinusului urogenital printr-o placă tisulară subțire — *himenul* — constituită din stratul epitelial al sinusului și un fin strat mezodermal (fig. 2.10).

Canalele Müller fuzionate dau naștere *corpului* și *colului uterin* și sînt înconjurate de o tunică mezenchimală care va forma tunica musculară uterină — *miometrul*. Vaginul, derivat din bulbii sinovaginali, va fi înconjurat doar de cîteva fibre musculare.

Deși la sexul feminin sistemul mezonefric nu joacă nici un rol funcțional, unele reminiscențe ale tubilor excretori (*epoophoron* și *paraoophoron*) persistă în mezoul ovarian, iar mici porțiuni vestigiale ale canalului Wolff pot fi găsite în epoophoron și sub forma *chistului Gartner* în peretele vaginal sau uterin.

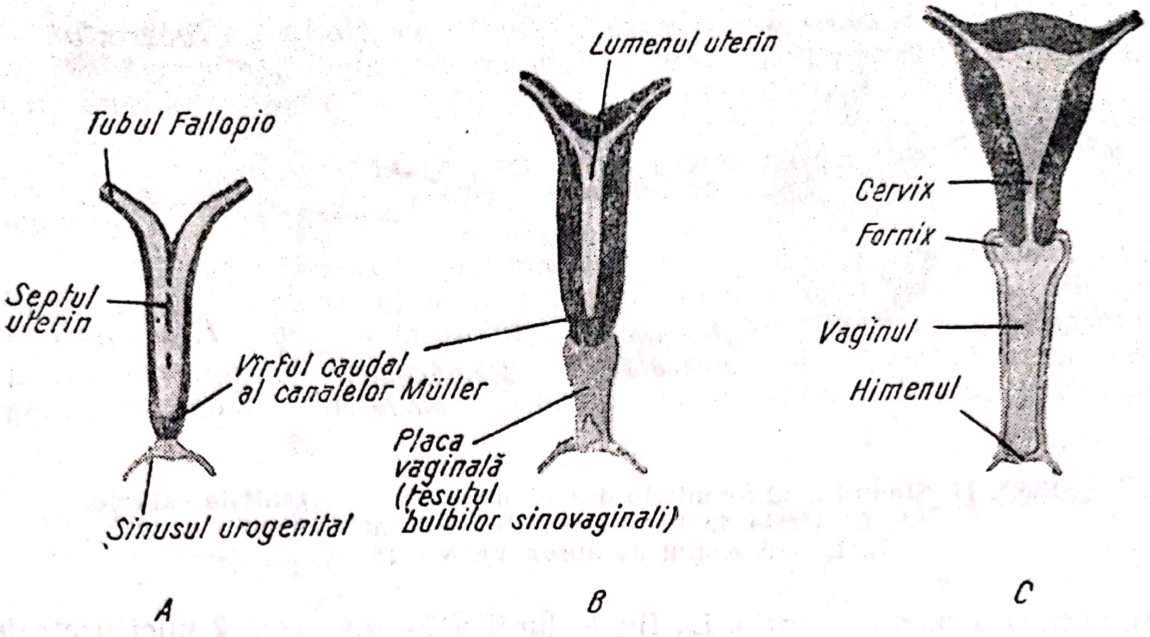


*Fig. 2.10.* Reprezentare schematică a formării uterului și vaginului.
A. La 9 săptămîni de viață intrauterină se observă dispariția progresivă a septului uterin.
B. La finele lunii a 3-a, se observă țesutul bulbilor sinovaginali, care se întinde între uter și sinusul urogenital.
C. La nou-născut, vaginul și fornixul sînt formate prin vacuolizarea țesutului bulbilor sinovaginali.

## 2.1.3. EMBRIOGENEZA ȘI DEZVOLTAREA ORGANELOR GENITALE EXTERNE

### 2.1.3.1. STADIUL „INDIFERENT"

În săptămîna a 3-a i.u., celulele mezenchimale originare în regiunea caudală a embrionului migrează în jurul membranei cloacale, formînd o pereche de ridicături, *plicile cloacale*. Imediat superior de membrana cloacală plicile se unesc, formînd *tuberculul genital*. Cînd în săptămîna a 6-a i.u. membrana cloacală este subdivizată de *septul urorectal* în membranele urogenitală și anală, plicile cloacale sînt similar separate în *plicile uretrale* (anterior) și *plicile anale* (posterior) (fig. 2.11). Între timp, o altă pereche de ridicături, *bureletele genitale* devin vizibile pe fiecare parte laterală a plicilor uretrale. La sfîrșitul săptămînii a 6-a i.u., aspectul organelor genitale externe este identic la embrionii de ambele sexe.

### 2.1.3.2. DEZVOLTAREA ORGANELOR GENITALE EXTERNE LA SEXUL MASCULIN

Elongația rapidă a tuberculului genital prefigurează *penisul (phallus)*. În cursul acestei elongații, plicile uretrale sînt împinse anterior, încît ele vor forma pereții laterali ai *șanțului (fosei) urogenital(e) sau uretral(e)*. Acest șanț, format după dispariția membranei urogenitale, se extinde pînă la terminația caudală a penisului alungit, dar nu ajunge la nivelul glandului. Învelișul epitelial al fosei urogenitale este de origine ectodermală

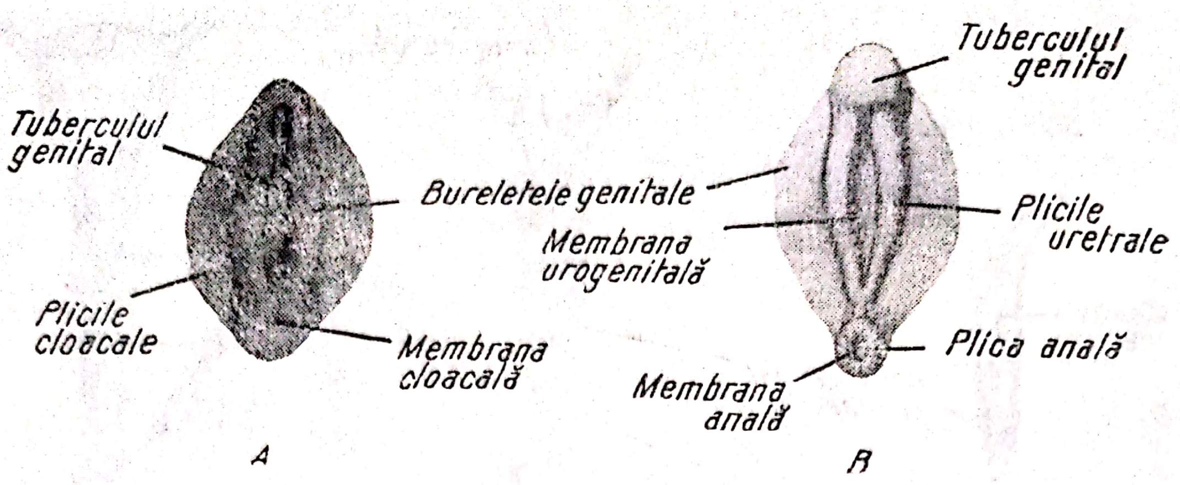

Tuberculul genital
Bureletele genitale
Plicile cloacale
Membrana cloacală
A
Tuberculul genital
Plicile uretrale
Membrana urogenitală
Plica anală
Membrana anală
B

*Fig. 2.11.* Stadiul „indiferent" în dezvoltarea organelor genitale externe.
A. La vîrsta de 4 săptămîni de viață intrauterină.
B. La embrionul de aproximativ 6 săptămîni.

și formează *placa uretrală*. La finele lunii a 2-a i.u., cele 2 plici uretrale se închid deasupra plăcii uretrale, formînd *partea peniană a uretrei* ; canalul nu se extinde pînă la vîrful penisului. Porțiunea cea mai distală a uretrei se realizează în luna a 4-a i.u., cînd celulele ectodermale ale vîrfului glandului pătrund spre interiorul acestuia și formează un scurt cordon epitelial extins către lumenul uretrei. El se canalizează ulterior, formînd *meatul uretral extern* definitiv la vîrful glandului (fig. 2.12).

Tegumentele de pe corpul penisului cresc deasupra glandului și formează prepuțul ; inițial acesta este fuzionat de gland, dar această fuziune dispare în perioada de sugar.

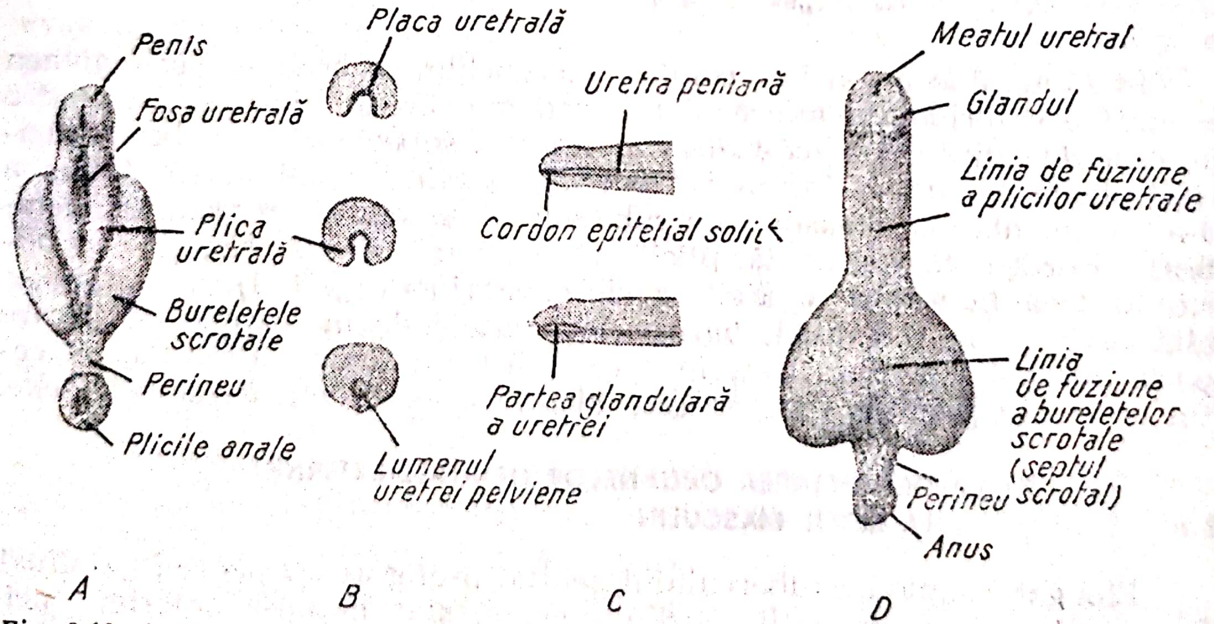

Penis
Fosa uretrală
Plica uretrală
Bureletele scrotale
Perineu
Plicile anale
A
Placa uretrală
Lumenul uretrei pelviene
B
Uretra peniană
Cordon epitelial solid
Partea glandulară a uretrei
C
Meatul uretral
Glandul
Linia de fuziune a plicilor uretrale
Linia de fuziune a bureletelor scrotale (septul scrotal)
Perineu
Anus
D

*Fig. 2.12.* A. Dezvoltarea organelor genitale externe la embrionul mascul de 10 săptămîni. De notat fosa urogenitală profundă, flancată de plicile uretrale.
B. Secțiuni transverse prin penis în cursul formării uretrei peniene. Fosa urogenitală este acoperită progresiv de cele 2 plici uretrale.
C. Dezvoltarea porțiunii glandulare a uretrei peniene.
D. La nou-născut, rezultatul terminării dezvoltării organelor genitale externe.

Bureletele genitale, cunoscute și ca *burelete scrotale*, sînt localizate inițial în regiunea inghinală, migrînd ulterior caudal și dînd naștere fiecare unui *hemiscrot* ; ele sînt separate între ele de *septul scrotal*.

### 2.1.3.3. DEZVOLTAREA ORGANELOR GENITALE EXTERNE LA SEXUL FEMININ

Modificările organelor genitale externe sînt mai puțin profunde. Tuberculii genitali se alungesc doar ușor și formează *clitorisul* ; plicile uretrale nu fuzionează ca la sexul masculin, ci dau naștere labiilor mici. Bureletele genitale se lărgesc mult, formînd *labiile mari*. Sinusul urogenital rămîne deschis la suprafață, alcătuind *vestibulul vaginal* (fig. 2.13).

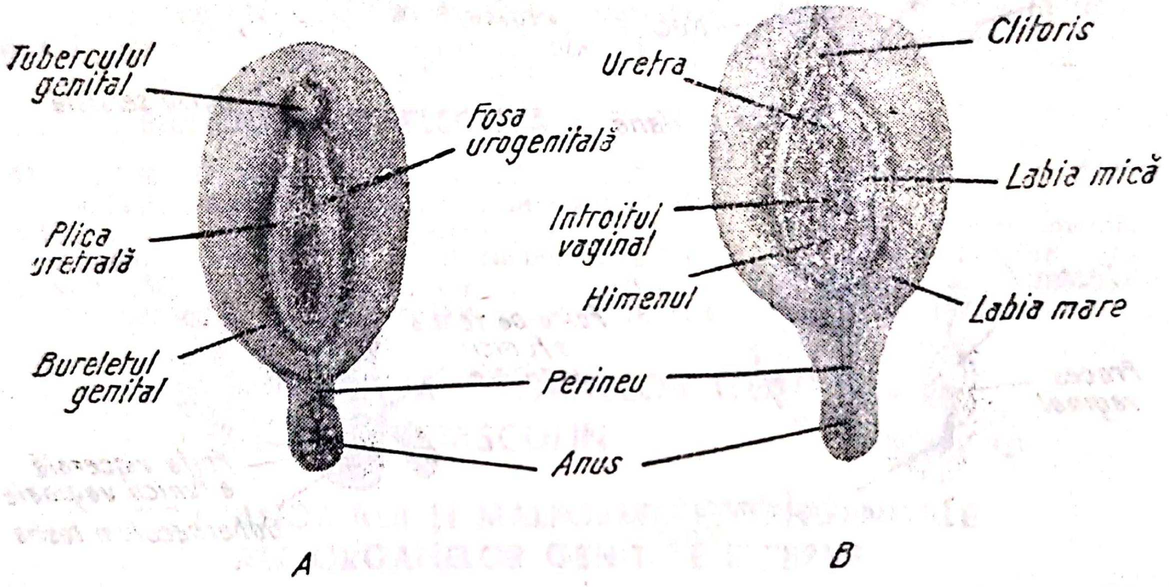


*Fig. 2.13.* Dezvoltarea organelor genitale externe la sexul feminin, la vîrsta de 5 luni de viață intrauterină (A) și la nou-născut (B).

### 2.1.3.4. COBORÎREA TESTICULULUI (DESCENSUS TESTIS)

Către finele lunii a 2-a i.u., testiculul și resturile mezonefrosului sînt atașate peretelui posterior abdominal prin *mezenterul urogenital*. Inițial această plică peritoneală este largă, dar — o dată cu degenerarea porțiunii majore a mezonefrosului — devine tot mai subțire și servește, în primul rînd ca mezenter pentru testicul. În porțiunea cranială, plica peritoneală se extinde peste polul superior al testiculului și mezonefrosului către diafragm, dar o dată cu regresiunea mezonefrosului această porțiune dispare. În direcție caudală, plica — întărită de mezenchim și resturile mezonefrosului — devine ligamentoasă și este cunoscută ca *ligamentul genital caudal*. În regiunea inghinală, ligamentul genital caudal se continuă cu o bandă de mezenchim, marcînd viitorul *canal inghinal*, care la rîndul său se continuă într-o condensare mezenchimală din bureletele scrotale (fig. 2.14). Coloana mezenchimală extinsă de la polul inferior al testiculului la bureletele scrotale este denumită *gubernaculum testis*.

Ca rezultat al creșterii rapide corporale a embrionului în luna a 2-a și lipsei unei elongații concomitente a *gubernaculum testis,* se produce coborîrea testiculului pînă cu aproximativ 10 segmente sub nivelul său. La începutul lunii a 3-a el se află în apropierea regiunii inghinale în spatele peritoneului abdominal. Coborîrea testiculului nu este o migrație activă, ci o schimbare a poziției relative în raport cu peretele corporal.

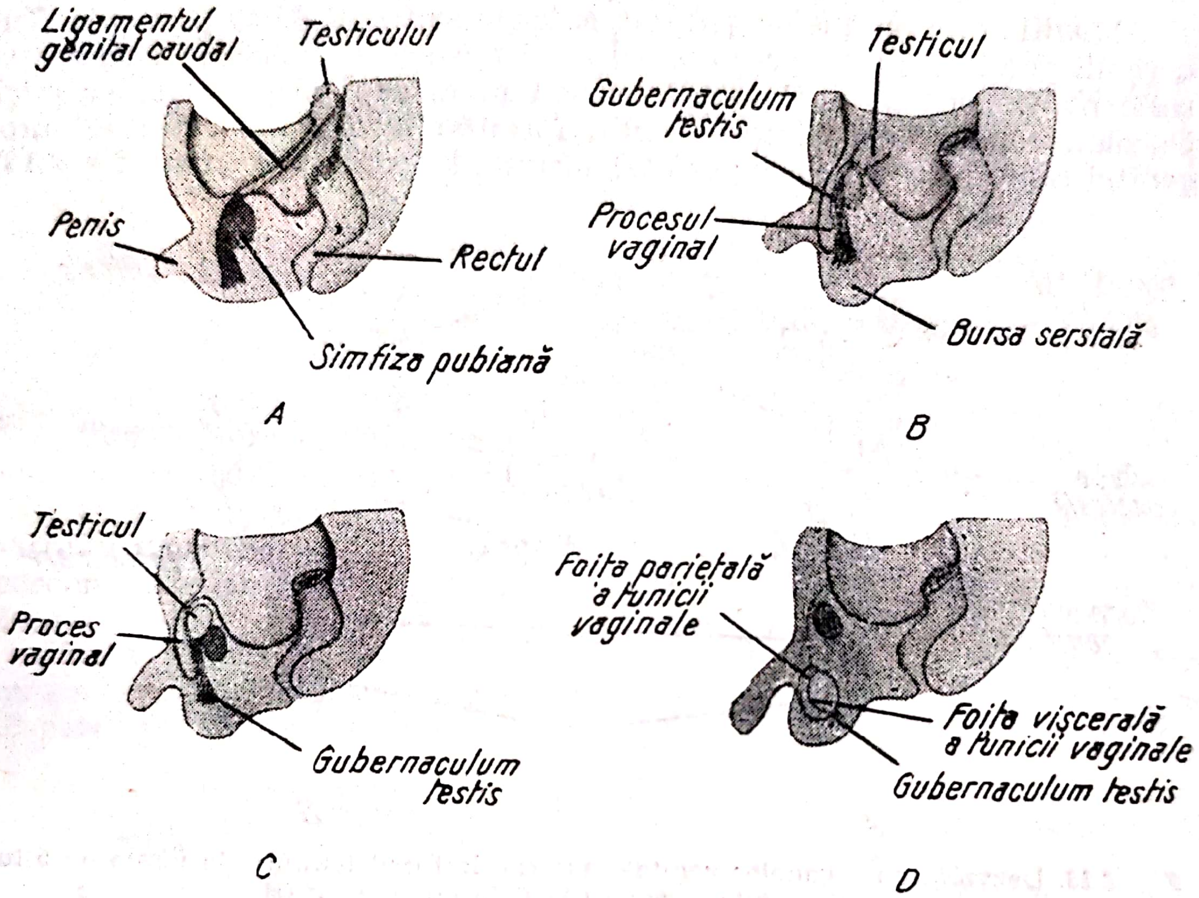

Ligamentul genital caudal
Testiculul
Penis
Rectul
Simfiza pubiană
A
Testicul
Gubernaculum testis
Procesul vaginal
Bursa serstală
B
Testicul
Proces vaginal
Gubernaculum testis
C
Foița parietală a tunicii vaginale
Foița viscerală a tunicii vaginale
Gubernaculum testis
D

*Fig. 2.14.* Reprezentare schematică a coborîrii testiculului *(descensus testis).*
A. Situația în luna a 2-a de viață intrauterină.
B. Poziția testiculului la mijlocul lunii a 3-a de viață intrauterină.
C. Poziția testiculului — în canalul inghinal — în luna a 7-a de viață intrauterină.
D. Poziția testiculului scurt timp după naștere. Cavitatea coelomică evaginează în pungile scrotale, formînd procesul vaginal (tunica vaginalis a testiculului).

Aportul sanguin aortic este menținut și vasele testiculare coboară de la nivel lombar în regiunea inghinală. La finele lunii a 3-a i.u., peritoneul cavității coelomice formează o evaginare de fiecare parte a liniei mediane în peretele abdominal ventral; evaginările urmează drumul *gubernaculum testis* prin canalul inghinal spre bureletele scrotale și sînt numite *procese vaginale.* Ele sînt însoțite de păturile musculare ale peretelui abdominal (vezi fig. 2.14).

Testiculul rămîne în poziție abdominală joasă, în proximitatea canalelor inghinale pînă în luna a 7-a i.u. Numai ulterior își continuă coborîrea prin inelul inghinal și peste simfiza pubiană în bursele scrotale. O dată ajuns în scrot — de obicei în momentul nașterii la termen — este acoperit de repliul reflectat al proceselor vaginale care alcătuiesc foițele — viscerală și parietală — a *tunicii vaginale testiculare.* Canalul subțire ce conectează procesele vaginale cu cavitatea peritoneală abdominală se obliterează la naştere sau scurt timp după aceea. Partea finală a coborîrii testiculare este acompaniată de o scurtare a gubernaculului testiculului ; nu se ştie în ce măsură aceasta contribuie la coborîre. În mod cert însă, migrarea testiculului este controlată hormonal (de gonadotrofine şi androgeni).

#### 2.1.3.5. COBORÎREA GONADEI LA SEXUL FEMININ

Este mult mai mică decît la sexul masculin şi ovarul este localizat în final deasupra strîmtorii superioare a pelvisului. Şi ovarul este prevăzut cu *ligamente genitale* similare testiculului :

— porţiunea cranială formează *ligamentul suspensor al ovarului* ;

— porţiunea caudală alcătuieşte *ligamentul ovarian propriu* şi *ligamentul rotund al uterului*, ultimul coborînd pînă la labiile mari.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDRONESCU A. — Organele genitale, p. 237—249, în : Andronescu A. : „Anatomia copilului", Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1966.
2. AREY L. B. — The genital system, p. 315—341, în : Arey L. B. : "Developmental Anatomy", ediţia a 7-a, W. B. Saunders & Co., Philadelphia — London, 1974.
3. LANGMAN J. — Urogenital system, p. 160—200, în : Langman J. : "Medical Embriology", ediţia a 3-a, William & Wilkins Co., Baltimore, 1975.

## 2.2. PATOLOGIA ORGANELOR GENITALE LA SEXUL MASCULIN

### 2.2.1. ANOMALII ŞI MALFORMAŢII CONGENITALE ALE ORGANELOR GENITALE EXTERNE

#### 2.2.1.1. ABSENŢA PENISULUI

Este excepţională. Scrotul este prezent, frecvent bifid, testiculele sînt situate în scrot ; orificiul uretral are deschiderea în situaţie variabilă : prescrotală, perineală, uneori în rect. Sînt prezente, deoseori, malformaţii asociate : anorectale şi renale, de a căror prezenţă şi gravitate depinde decesul precoce în perioada neonatală.

*Tratamentul* nu este satisfăcător conturat în prezent : chirurgia de reconstrucţie nu dă rezultate bune ; s-a propus orientarea copiilor către sexul feminin (?).

#### 2.2.1.2. MICROPENISUL

Există mai multe variante etiologice :

*La nou-născut* examenul clinic precizează două aspecte, în funcţie de prezenţa sau nu a structurilor proprii — corpi cavernoşi, gland, uretră :

- Un grup de bolnavi au elementele constitutive testiculare normale. În acest caz micropenisul este datorit unei insuficienţe testiculare (prin anorhie sau atrofie testiculară secundară), ceea ce se demonstrează prin examenul clinic local şi este confirmat prin examenele biologice : gonadotrofine cu valoare normală sau crescută în ser ; nivele scăzute de testosteron; răspuns testicular — prin secreție de testosteron la proba de încărcare cu gonadotrofină corionică umană — absent sau mult redus.

- Un alt grup de bolnavi prezintă anomalii ale elementelor constitutive normale peniene (prezența corpilor cavernoși, dar glandul este mic și imperforat etc.), micropenisul este în context malformativ regional; uretra are deschidere perineală sau poate fi implantată în rect, porțiunea peniană a uretrei este atrofică sau absentă. Funcția testiculară este, de obicei, normală.

*La pubertate* micropenisul* poate fi:

- consecința unei atrofii testiculare (secundară torsiunii testiculare în perioada neonatală);
- în cadrul unei disgenezii gonadice (sindrom Klinefelter diagnosticat pe baza aspectului somatic particular și a studiului cromosomic);
- secundar unei disfuncții hipotalamo-hipofizare (ca în sindromul Laurence-Moon-Biedl, Prader-Willi, Kalman, care asociază întîrziere mentală, obezitate, hipertensiune arterială, hipogonadism, anomalii ale metabolismului glucidic);
- întîlnit în cadrul unor boli sau sindroame care nu interesează primar gonadele (sindromul Down, sindromul Rothmund-Thomson** ș.a.).

La orice vîrstă *diagnosticul diferențial* se face cu înfundarea penisului în paniculul adipos prepubian, mai ales la copilul prepuber.

*Tratamentul* constă în administrarea generală și locală de testosteron. Răspunsul terapeutic este variabil.

### 2.2.1.3. DIPHALLUS

Este o anomalie excepțională, care are variate aspecte anatomice: gland bifid; bifiditate peniană subtotală; penis dublu, implantat în regiunea prepubiană, asociat cu bifiditate scrotală. Constituția celor două penisuri este variabilă; în general conțin un corp cavernos și o uretră fiecare. Se asociază uneori duplicația vezicii urinare. Uretrografia este obligatorie pentru depistarea anomaliilor asociate.

*Tratament.* După inventarierea completă a anomaliilor se indică intervenții corectoare (vîrstă optimă: sub 6 ani).

### 2.2.1.4. INCURBAREA PATOLOGICĂ CONGENITALĂ A PENISULUI

Este excepțională în absența hipospadiasului. Cînd e izolată, este legată de aplazia peretelui ventral al uretrei peniene (incurbarea inferioară) sau de deficitele de dezvoltare ale albugineei corpilor cavernoși (*cuduri* laterale sau dorsale). Beneficiază de tratament chirurgical.

### 2.2.1.5. CHISTELE DE CORDON

Anomalia corespunde unui deficit localizat al regresiunii canalului peritoneovaginal. Este relativ frecventă la sugar și copilul mic.

*Clinic* se traduce prin tumefacție a regiunii funiculare, uni- sau bilaterală, depistată la examenul regiunii inghinale. Tumefacția este rotunjită sau ovalară, are limite nete, este situată pe traiectul cordonului spermatic, superior de testicul, este nedureroasă, în general mobilă, nu poate fi redusă în abdomen și este translucidă. Se poate asocia cu hernia inghinală.

---

* Penis nedezvoltat, sub 5—6 cm lungime.

** Sindromul Rothmund-Thomson: leziuni cutanate displazice, anomalii ale fanerelor, cataractă congenitală bilaterală (sindrom oculo-cutanat), anomalii dentare și scheletice, hipogonadism, obezitate, retard psihic ș.a.

Elementele esențiale pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al acestei formațiuni sînt : independența de testicul ; separarea de orificiul inghinal superficial printr-un segment de cordon intact ; aspectul regulat și translucid*.

*Tratament*. Ținînd seama de posibilitatea involuției spontane, intervenția chirurgicală (exereza) este indicată numai după vîrsta de 3—4 ani.

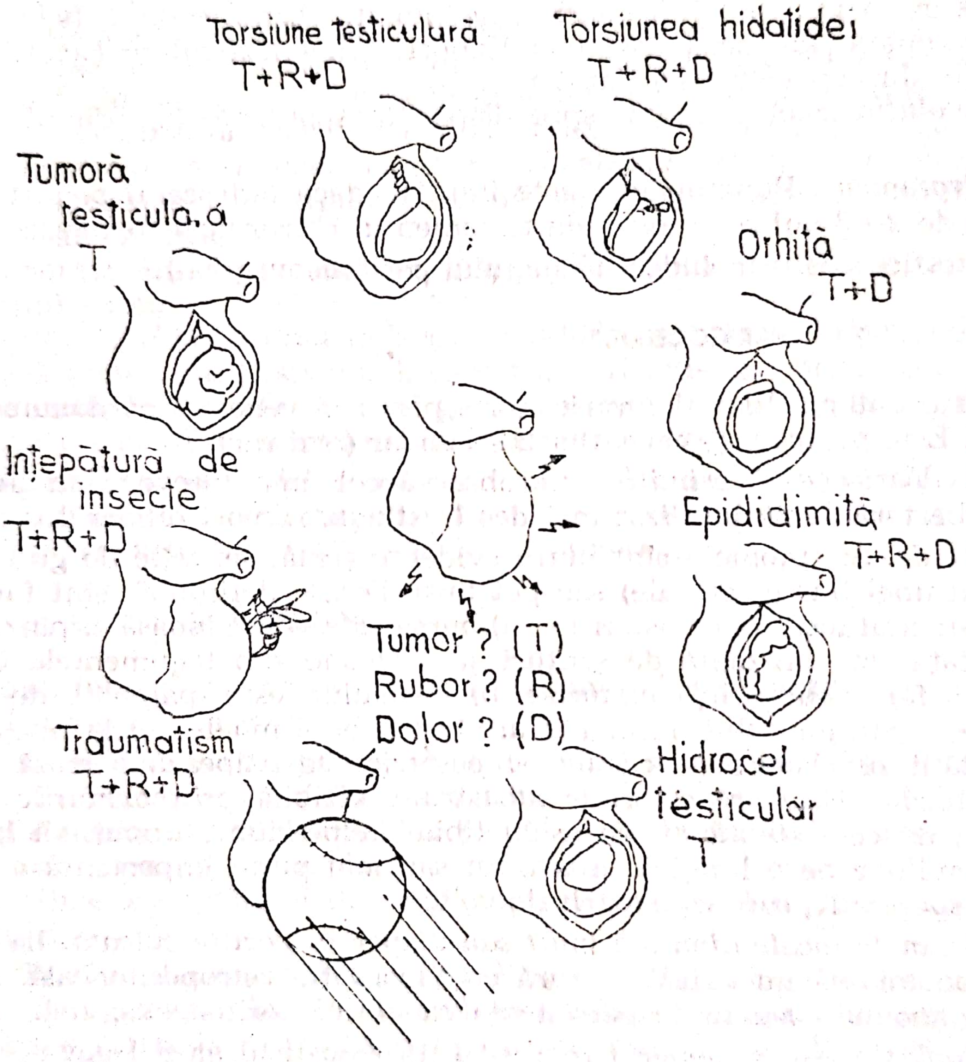

Torsiune testiculară
T+R+D
Torsiunea hidatidei
T+R+D
Tumoră testiculară
T
Orhită
T+D
Înțepătură de insecte
T+R+D
Epididimită
T+R+D
Tumor? (T)
Rubor? (R)
Dolor? (D)
Traumatism
T+R+D
Hidrocel testicular
T

*Fig. 2.15.* Diagnosticul diferențial al măririlor de volum ale testiculului și scrotului.

### 2.2.1.6. HIDROCELUL VAGINAL

Este datorit acumulării de lichid seros în cavitatea vaginalei testiculare. Este destul de frecvent întîlnit la nou-născut, sugar și copilul mic. *Clinic*, se manifestă prin tumefacția de mărime variabilă a uneia sau ambelor burse scrotale (fig. 2.15), constituită rapid sau progresiv. Bursa este destinsă, netedă, neinflamatorie, indoloră și translucidă, tumefacția are consistență lichidiană și este sub tensiune variabilă. Testiculul este palpabil dacă lichidul este în cantitate mică. Transiluminarea permite identificarea gonadei în interiorul unei hidrocel voluminos. Volumul tumefacției este stabil în cursul zilei sau variabil (cînd traduce permeabilitatea canalului peritoneo-vaginal). Hidrocelul se poate dezvolta în jurul unui testicul ectopic și se poate asocia cu o hernie inghinală.

---

* Permite diferențierea de excepționalele tumori de cordon (rabdomiosarcoame).

*Diagnosticul diferențial* se face cu : a) chistul de cordon (tumefacția este localizată superior de testicul) ; b) tumorile testiculare (tumefacția este opacă la transiluminare și este dură) ; c) varicocelul (tumefacția diminuă în poziția culcat, are aspect neregulat, vermiform) ; d) hematocelul posttraumatic sau secundar unei tumori solide testiculare (semne inflamatorii, durere, transluciditate∓).

*Evoluția* este, frecvent, spre dispariția spontană în primul an de viață.

*Tratament.* Puncționarea este inutilă ; dacă hidrocelul persistă peste vîrsta de 2—3 ani se recomandă tratamentul chirurgical (reversarea vaginalei testiculare și închiderea canalului peritoneovaginal).

### 2.2.1.7. VARICOCELUL

Este datorit dilatației varicoase a plexului venos al cordonului spermatic. Este primitiv (frecvent) sau secundar (mai rar).

A) *Varicocelul primitiv.* Se observă cel mai frecvent în perioada prepubertară ; este localizat mai des în stînga, rareori bilateral.

*Clinic.* Simptomele sînt puțin evidente (jenă, senzație de greutate la nivelul unei burse scrotale) sau pot lipsi. Datele definitorii sînt furnizate de examenul local în ortostatism : a) bursa este voluminoasă, „spînzurată“, suprafața este brăzdată de șanțuri și cordoane sub tegumentele întinse, netede, fără semne inflamatorii ; b) testiculul este palpabil, de volum frecvent inferior celui normal și are consistență moale ; c) la nivelul extremității superioare a acestuia și posterior se palpează o masă moale, vermiformă, care are colorație albăstruie, vizibilă prin planurile superficiale, de consistență moale, reductibilă la presiune, impulsivă la tuse, întinzîndu-se pe o lungime mai mult sau mai puțin importantă a cordonului spermatic, care este mărit de volum.

*Semnele locale diminuă mult sau dispar în poziție culcată.* La palparea abdominală nu există tumoră cu topografie retroperitoneală. Se pot asocia anomalii legate de persistența canalului peritoneovaginal.

*Evoluția* este în general regresivă. Prognosticul ar fi legat de împiedicarea activităților sportive și efectul nociv (controversat) asupra spermatogenezei.

*Tratamentul* chirurgical dă rezultate nefavorabile (recidive frecvente). Este indicat un susținător adecvat, pentru dispariția jenei locale.

B) *Varicocelul secundar.* Este simptomatic, datorîndu-se compresiunii venei spermatice sau invaziei metastatice a acesteia prin tumoră situată retroperitoneal. E frecvent bilateral ; relieful venelor dilatate nu dispare în poziție culcată. Evoluția și prognosticul sînt legate de tumoră.

### 2.2.1.8. POLIORHIA

Este o anomalie excepțională. Testiculul supranumerar este frecvent expus la riscul torsiunii. Nu se cunosc date sigure privind fertilitatea sau intervenția chirurgicală recomandabilă.

### 2.2.1.9. ANORHIA ȘI MONORHIA

Constituie situația patologică în care unul sau ambele testicule nu sînt perceptibile nici în bursă, nici în regiunea inghinală, nici în locurile de elecție ale ectopiei testiculare și nu sînt depistate nici la explorarea chirurgicală a abdomenului pentru absența bilaterală.

*Anorhia* se depistează frecvent la nou-născut (dar nu constant!) și se asociază, de obicei, cu micropenis și hipospadias. La pubertate semnele sînt legate de absența dezvoltării caracterelor sexuale secundare. La proba cu gonadotrofină corionică umană nu se obține creșterea titrului plasmatic de testosteron, iar valorile bazale ale gonadotrofinelor proprii sînt normale sau crescute.

*Monorhia* are, în general, un aspect funcțional testicular (endocrin și exocrin) normal.

*Diagnosticul diferențial* se face cu : a) *torsiunea testiculară* în perioada neonatală (ante- sau postnatală), care poate fi uni- sau bilaterală, dar la care persistă, în bursele aparent goale, reziduul testicular și se percepe structura cordonului spermatic ; b) *criptorhidia* (vezi mai jos).

*Tratamentul anorhiei* constă în : proteză cosmetică implantată în burse ; tratament substitutiv cu testosteron, care induce dezvoltarea pubertară și este urmat de tratament de întreținere.

### 2.2.1.10. CRIPTORHIDIA

Acest termen definește ansamblul anomaliilor de poziție ale testiculului. Se descriu mai multe variante :

1. *Testiculul în poziție înaltă fiziologic.* Prezent la 2—4% din nou-născuții la termen și 20% din prematuri, se datorește migrării testiculare incomplete (normal testiculii sînt palpabili în bursă cu 3—4 săptămîni înainte de termen). Normalizarea spontană a poziției se realizează în cursul primelor săptămîni de viață extrauterină (pînă la 12 săptămîni la prematuri).

2. *Testiculul mobil* („retractil"). Este situația în care migrarea testiculară este realizată, dar — datorită unui reflex cremasterian exagerat — se produce retracția testiculului în canalul inghinal dacă se atinge fața internă a coapsei sau ca urmare a frigului. Este fiziologic.

3. *Ectopia testiculară.* Este urmarea unei migrări în afara traiectului normal al testiculului, secundară unei anomalii de inserție a *gubernaculum testis.* Variante anatomice de ectopie testiculară sînt : a) prefascială (ectopia inghinală superficială, în care cordonul spermatic are lungime normală, dar testiculul este situat sub piele, răsturnat și anterior de canalul inghinal ; e greu de distins de oprirea în migrare ; diagnosticul este precizat intraoperator) ; b) perineală (rară) ; c) femurală (extrem de rară) ; d) încrucișată (extrem de rară).

4. *Retenția testiculară.* Se datorește opririi migrării testiculului pe traiectul de descindere. Poate fi : a) retroperitoneală (retenția abdominală) ; b) în canalul inghinal (retenția canaliculară).

Cauzele opririi în migrare pot fi : cordonul spermatic scurt ; persistența unui proces peritoneovaginal dur, scurt, dar închis ; persistența procesului peritoneovaginal sub forma herniei inghinale indirecte.

Retenția testiculară se poate asocia și cu alte anomalii congenitale ca : monorhia sau anorhia (1—3%, primară sau secundară) ; malformații ale tractului urinar : epispadias ; extrofie vezicală ; malformații ale tractului urinar superior (demonstrate urografic în 30% din cazuri) ; *„prune belly syndrome"*.

*Clinic* anomalia are adesea caracter familial și se diagnostichează pe : a) examenul local : absența testiculului în bursă ; b) palparea testiculului pe traiectul canalului inghinal sau în poziție ectopică.

Funcția endocrină rămîne normală.

Histologic (biopsia intraoperatorie) se demonstrează reducerea numărului spermatogoniilor și spermatogeneză deficitară la pubertate.

*Tratamentul* chirurgical este justificat de : alterarea spermatogenezei, riscul de torsiune testiculară, expunerea mai frecventă la traume a testiculului ectopic, riscul crescut de degenerare malignă (12%, în special *seminom malign*), ca și de efectele psihologice. Constă în orhidopexie sau — în formele unilaterale și dacă aceasta este imposibilă tehnic — în orhiectomie.

Conduita trebuie nuanțată în funcție de vîrsta descoperirii și prezența sau nu a complicațiilor : a) între 0—3 ani intervenție numai dacă există complicații sau hernie inghinală asociată ; altfel expectativă ; b) între 3 și 9 ani, în cazurile unilaterale : tratament chirurgical ; în cazurile bilaterale tratament hormonal (PREGNYL 1 500 u.i./săptămînă, timp de 4 săptămîni ; cura se poate relua eventual peste 6 luni ; rezultate controversate) și intervenția operatorie în caz de ineficacitate a acestuia ; c) între 10—14 ani, tratament chirurgical, ca și după pubertate.

Rezultatele postoperatorii sînt bune, anatomic, în 95% din cazuri, iar funcțional riscul sterilității persistă în cca 30% din cazuri*.

### 2.2.1.11. FIMOZA ȘI PARAFIMOZA

*Fimoza* constă în dimensiunea redusă a orificiului prepuțial. Este foarte rar congenitală, mai frecvent cîștigată (după decalotare forțată la nou-născut și sugar, după episoade recidivante de balanopostită, după o circumcizie insuficientă).

*Cilinic* se traduce prin : balonarea sacului prepuțial în cursul micțiunii ; jet micțional subțire, dar puternic ; strîmtorarea orificiului prepuțial, care nu permite evidențierea meatului uretral ; decalotarea imposibilă.

*Complicațiile* sînt : procesele de balanopostită recidivantă și parafimoza (vezi mai jos).

---

* Studii recente arată că la majoritatea copiilor cu criptorhidie la care s-a intervenit chirurgical la vîrste cuprinse între 4 și 14 ani, spermatogeneza este alterată postpubertar. De aici concluzia necesității orhidopexiei precoce (sub vîrsta de 4 ani).

*Tratamentul* este chirurgical (circumcizie).

*Parafimoza* este o complicație a fimozei, ca urmare a decalotării forțate : orificiul prepuțial fiind strîmt și scleros strînge glandul și se încarcerează în șanțul balanoprepuțial. Dacă recalotarea întîrzie, edemul se extinde la gland și reducerea parafimozei devine dificilă, putînd necesita secțiunea chirurgicală a inelului prepuțial.

## 2.2.2. INFECȚIILE ORGANELOR GENITALE EXTERNE

### 2.2.2.1. BALANOPOSTITA ACUTĂ

Este, cel mai adesea, o complicație a fimozei. Depozitarea smegmei în sacul prepuțial și șanțul balanoprepuțial, infectarea acesteia ca și iritația tegumentelor prepuțiale de către urină, duc la apariția unor pusee recidivante de inflamație locală.

*Clinic* se manifestă prin : roșeață și edem al prepuțului ; arsuri micționale ; scurgere purulentă prin orificiul prepuțial.

Agenții responsabili sînt, cel mai des, piogenii banali.

*Tratamentul* este în principal local în faza acută : comprese cu infuzie de mușețel cald, spălături cu soluții antiseptice, urmate de instilarea de antibiotice neresorbabile, cu acțiune locală : neomicină, kanamicină, tetraciclină. Prevenirea recidivelor este realizată prin rezolvarea chirurgicală a fimozei.

### 2.2.2.2. URETRITA ACUTĂ

Inflamația uretrei se manifestă, *clinic,* prin : arsuri la micțiune ; scurgere uretrală mucopurulentă ; emisia de urină tulbure inițial și — în cazurile în care infecția se extinde la uretra posterioară — și în cel de-al 2-lea pahar la „proba celor trei pahare“.

Debutul este în general acut.

*Biologic,* cea mai mare valoare pentru diagnosticul etiologic, o are examenul citobacteriologic al frotiului și culturile din secreția uretrală. Agenții etiologici ai uretritelor sînt reprezentați de : a) germeni bacterieni nespecifici ; b) germeni bacterieni specifici *(Neisseria gonorrheae, Mycoplasma hominis)* ; c) Chlamidia ; d) *Trichomonas vaginalis* ; e) agenți virali.

*Uretrita gonococică acută.* Face parte din infecțiile transmise pe cale sexuală. Este întîlnită la copilul în perioada pubertară sau adolescent.

*Clinic* se manifestă prin : arsuri la micțiune, instalate brusc, la 2—12 zile de la un contact sexual infectant ; disurie ; scurgere uretrală profuză gălbuie (examenul citobacteriologic arată prezența de polimorfonucleare intacte și degradate, epitelii descuamate, ca și a germenilor în interiorul macrofagelor) ; abcese și chiste ale glandelor Littré (datorate blocării de către secreții a canalelor glandelor Littré și percepute ca mici arii indurate de-a lungul uretrei).

Aceste manifestări pot surveni în context infecțios febril sau în absența sa ; de notat că în aproximativ 50% din cazuri infecția gonococică poate fi asimptomatică !

*Paraclinic,* diagnosticul se pune pe : examenul citobacteriologic al secreției uretrale ; examenul bacteriologic (culturi, identificarea germenului și a sensibilității sale la antibiotice).

*Evoluție.* În absența tratamentului antibacterian precoce, infecția gonococică poate să se extindă *pe cale limfatică* la : ganglionii regionali (adenită inghinală) ; uretra posterioară ; glandele Cowper, conducînd la formarea de abcese perineale, perianale, ischiorectale, periprostatice ; veziculele seminale ; prostată (conducînd la abces prostatic sau prostatită cronică ; atingerea prostatică se manifestă prin disurie și retenție acută de urină) ; epididim.

Manifestările extragenitale sînt produse prin extensia *pe cale hematogenă* a infecției și constau în : artrită septică (în prezent sub 1%), tenosinovită, *rash* cutanat, endocardită, miocardită, meningită (ultimele 3 complicații rare în prezent).

O consecință tardivă redutabilă a infecției gonococice o constituie — în formele cronice — fibroza periuretrală progresivă, conducînd la stricturi uretrale. De asemenea, epididimita este o cauză de azoospermie și infertilitate.

*Tratamentul* se bazează pe utilizarea agenților antibacterieni și constă în :

— administrarea penicilinei G cristaline, în formele obișnuite, necomplicate, în doze de 100 000 u.i./kg i.m., în priză unică, asociat cu probenecid 25 mg/kg *per os* la copilul sub 45 kg și în doză de 4 800 000 u.i. în 2 sedii, i.m., într-o singură ședință, asociată cu probenecid *per os* 1 g la copilul peste 45 kg ;

— administrarea Amoxicilinei 50 mg/kg (respectiv 3 g la copilul peste 45 kg), în priză unică, *per os,* asociată cu probenecid 25 mg/kg *per os* (respectiv 1 g).

La copilul peste 8 ani se poate folosi tetraciclina *per os,* 40 mg/kg/zi, divizat în 4 prize, timp de 5 zile (dacă greutatea este superioară cifrei de 45 kg se indică tetraciclina *per os* 0,5 g×4/zi timp de 5 zile), în special în cazurile de alergie la penicilină sau de infecție cu gonococ secretor de penicilinază. Pentru aceste ultime cazuri se poate folosi și spectinomicina, 40 mg/kg, i.m., în priză unică (sau 2 g i.m. în priză unică la copilul peste 45 kg).

În cazurile favorabile uretrita se vindecă în 24—48 de ore. După 3—7 zile de la încetarea tratamentului este necesară repetarea examenului bacteriologic.

În buletinul M.S. nr. 4/1979 se recomandă următoarea atitudine :

- antibioticul de elecție în uretrita gonococică este penicilina ;
- la adolescent se poate administra Efitard 1 200 000 u/24 h în injecție unică sau Megacilină (penicilină retard), în doză de 3—5 milioane de unități/zi, timp de 3—5 zile ;
- se poate recurge de asemenea la asocierea de Probenecid la penicilină, care întîrzie eliminarea antibioticului ;
- în cazurile în care este vorba de rezistență bacteriană dovedită se va putea administra tetraciclină, ampicilină, Kanamicină sau Rimfapicină, în cură de 5 zile.

- la fete (adolescente) tratamentul este în esență același, cu deosebirea că durează mai mult (7 zile) și asociază măsuri locale (spălături vaginale etc.).

Tratamentul oricărei forme de infecție gonococică se va încheia prin controlul bacteriologic și confirmarea vindecării.

În toate cazurile, sursa de infecție trebuie identificată, examinată și tratată.*

#### 2.2.2.3. PROSTATITA ACUTĂ

Infecția prostatică este excepțional de rară la nou-născut și sugar ; la copilul mare poate însoți corpii străini uretrali, poate urma explorărilor instrumentale ale tractului urinar inferior sau, mai frecvent, este urmarea infecției specifice veneriene.

*Clinic* se manifestă prin : febră, sindrom infecțios uneori ; scurgere purulentă prin meatul uretral, în afara micțiunilor ; disurie ; retenție acută de urină.

La tușeul rectal, prin peretele anterior al rectului, sub planșeul vezical se palpează o tumefacție dureroasă ; la exprimarea acesteia se elimină puroi prin meatul uretral.

*Paraclinic* examenele utile pentru diagnostic sînt : a) examenul citobacteriologic al secreției uretrale ; b) uretrocistografia (după evacuarea globului vezical prin cateterism), care arată că substanța de contrast care opacifiază uretra pătrunde prin reflux în cavități cu limite neregulate situate în loja prostatică. În incidența de profil se observă lărgirea spațiului interrecto-uretral, în interiorul căruia se găsesc imaginile anormale (acestea corespund utriculei prostatice, veziculelor seminale sau cavităților unor microabcese ale glandei prostatice) ; c) uretroscopia, care evidențiază rigiditatea și aspectul inflamator al uretrei posterioare și orificiile care drenează purulent.

De notat că urografia este obligatorie în cazul prostatitelor fără etiologie precizată, una din cauze putînd fi deschiderea ectopică a ureterului.

*Diagnosticul diferențial* se face cu obstrucția uretrală malformativă și compresiunile tumorale uretrovezicale.

*Tratamentul* este antibiotic, în funcție de etiologie și sensibilitatea germenului izolat, pînă la retrocedarea completă a simptomelor. Exprimarea prostatei prin tușeu rectal poate favoriza golirea microabceselor.

Referitor la *evoluție* se notează că recidivele sînt posibile, conducînd la scleroza progresivă a glandei și infertilitate.

### 2.2.3. PATOLOGIA INFLAMATORIE A TESTICULULUI ȘI ANEXELOR TESTICULARE

#### 2.2.3.1. EPIDIDIMITA ACUTĂ

Este o afecțiune inflamatorie de origine infecțioasă a epididimului. E rară, diagnosticul clinic este însă foarte dificil.

*Clinic*, la copilul mare se manifestă prin : a) dureri progresive sau instalate brutal, la nivelul bursei scrotale, iradiind inghinal ; b) edem inflamator mai mult sau mai puțin marcat al scrotului* ; c) semne ale infecției de tract urinar (ITU) frecvent asociate (disurie, polakiurie, urgență micțională).

---

* Boală cu declarare obligatorie pentru care se face anchetă epidemiologică în scopul depistării izolării și tratării sursei de infecție, precum și contacților.

La *examenul local* testiculul este palpabil, indolor, de consistență și volum normale, epididimul este crescut global de volum, dureros la palpare, cordonul spermatic este discret infiltrat și dureros. Uneori există un epanșament vaginal.

Frecvent, în anamneza copilului cu epididimită acută, se pot evidenția ITU cronice sau recidivante, drenaj vezical prin sondă *à demeure*, unele anomalii congenitale ca : fistulă rectouretrală, valvă de uretră posterioară cu reflux septic în tractul genital, deschiderea ectopică a ureterului în căile genitale**.

*Diagnosticul diferențial* cu torsiunea testiculară este dificil, cu atît mai mult cu cît tumefacția izolată și dureroasă a epididimului poate fi și un semn de subtorsiune a testiculului (reversibilă sau nu). Neaplicată pe scară largă, explorarea prin metoda Doppler a fluxului sanguin în artera spermatică arată un flux sanguin crescut în epididimită și mult redus sau absent în torsiunea testiculară. Practic, la cea mai mică suspiciune de torsiune testiculară este indicată explorarea chirurgicală a bursei, care arată în caz de epididimită : prezența de lichid clar sau puriform în vaginală ; prezența unui epididim tumefiat și cu aspect inflamator ; aspect normal al testiculului.

Intraoperator se pot face și prelevări pentru examene bacteriologice, izolîndu-se germeni ca : proteus, *E. coli, Haemophillus influenzae ;* în cazurile cu examen bacteriologic negativ se suspicionează o infecție virală.

*Tratamentul* este medical și constă în administrarea de antibiotice cu spectru larg și măsuri antiflogistice locale, antiinflamatorii pe cale generală și antalgice.

Vindecarea se realizează în cîteva zile în absența malformațiilor asociate, deși recidivele sînt posibile. Evoluția recidivantă este mai des întîlnită în cazurile cu substrat malformativ, putînd necesita epididimectomie, cu consecințe nefavorabile asupra fertilității.

### 2.2.3.2. ORHITELE ACUTE

Termenul denumește afecțiunile inflamatorii testiculare. Sînt rare la copil. Etiologia este cel mai des virală, fiind produse de virusul urlian. Constituie o manifestare de diseminare a infecției în parotidita epidemică și interesează îndeosebi adolescenții (frecvența orhitei în parotidita epidemică la adolescenți este apreciată la 20%). Pot apărea, excepțional, și la copiii mai mici, după cum se pot manifesta și pe un testicul ectopic sau oprit în coborîre.

*Orhita urliană.* Cel mai des, interesarea testiculară este bilaterală. Se manifestă prin durere și tumefacție testiculară. Semnul Prehn este util în diferențierea de torsiunea testiculară : în cazul orhitelor ridicarea scrotului îndepărtează sau diminuă durerea, manevra fiind fără efect în torsiune.

---

* Acesta constituie primul semn la sugar !

** Epididimita poate fi și revelatorie pentru o deschidere ectopică a ureterului !

*Tratamentul* este simptomatic (antalgice, antiinflamatorii), evoluția fiind benignă, autolimitată. Sterilitatea apare rareori, chiar după cazurile de orhită severă bilaterală.

### 2.2.3.3. EDEMUL SCROTAL ALERGIC

Etiologic, în cele mai multe cazuri nu se poate stabili factorul determinant ; poate apărea și în cursul purpurei Schönlein-Henoch.

*Clinic* se manifestă prin edem bilateral, indolor, al bursei scrotale, testiculul și epididimul fiind normale sau ușor crescute de volum. Edemul este obișnuit pasager (2—5 zile).

*Diagnosticul diferențial* trebuie făcut cu torsiunea testiculară (de notat că purpura Schönlein-Henoch favorizează torsiunea !).

*Tratamentul* este conservator și constă în comprese locale antiflogistice și utilizarea antihistaminicelor. În caz de suspiciune de torsiune este indicată explorarea chirurgicală a bursei scrotale.

### 2.2.3.4. GANGRENA SCROTALĂ

Este excepțională. Etiologic este determinată de infecții mixte (streptococ, stafilococ, proteus, *Clostridium welchi)*. Poarta de intrare este rareori vizibilă.

*Clinic* debutul este acut și manifestările constau în : febră, sindrom infecțios, hiperleucocitoză ; tumefacție scrotală, durere, emfizem subcutanat, necroză hemoragică.

Testiculul este clinic normal.

*Tratamentul* constă în : antibiotice cu spectru larg parenteral ; incizii de drenaj ; comprese și antiseptice ușoare (mușețel, Rivanol 1‰) ; excizia escarelor după delimitarea zonei de necroză.

*Prognosticul* este bun în majoritatea cazurilor, cu regenerare cutanată. Testiculul nu este interesat în general.

### 2.2.3.5. TORSIUNEA TESTICULARĂ (TORSIUNEA DE CORDON SPERMATIC)

Este un accident rar, înregistrat cu maximum de frecvență în perioada neonatală și prepubertară. În majoritatea cazurilor conduce la necroză și atrofia secundară a testiculului.

La *nou-născut* torsiunea este de obicei supravaginală, uni- sau bilaterală. Se poate produce *prenatal*, la naștere bursa scrotală fiind mărită de volum, cu planurile superficiale echimotice, aderente la un testicul mare și dur. Bursa este opacă la transiluminare. În cazurile în care torsiunea se produce *postnatal* se observă edem al bursei și testicul mărit de volum și dur.

Diagnosticul diferențial se face cu : a) infiltrația serosanguină scrotală din prezentația pelvină ; b) epididimita (vezi mai sus) ; c) tumora testiculară (în care planurile superficiale sînt însă normale).

La *copilul mai mare* se înregistrează torsiunea intravaginală, care ar fi favorizată de anomalia inserției vaginalei testiculare — deasupra epididimului — lăsînd testiculului o prea mare mobilitate. Este uni- sau bilaterală ; cazurile bilaterale succesive sînt excepționale.

Torsiunea se poate produce pe testicul în poziție normală sau pe un testicul ectopic.

*Torsiunea testiculului în poziție normală* are următoarele caracteristici clinice : este frecvent precedată de accidente de torsiune incompletă, reversibile, denumite și „colici testiculare". Se manifestă prin dureri locale care dispar în cîteva ore spontan ; examenul local este sugestiv, durerea este localizată testicular.

Torsiunea completă survine în repaus sau după un efort fizic ; se manifestă prin dureri scrotale, iradiate inghinal și în hipogastru, însoțite de greață și vărsături, în afebrilitate. La cîteva ore de la debut se observă o bursă edematoasă ; testiculul este ascensionat, epididimul e mărit de volum, dar cordonul spermatic este normal și tușeul rectal este negativ. Edemul bursei este progresiv, dur, cu caractere inflamatorii, testiculul devine mult mărit de volum. Fenomenele pot regresa spontan, dar 3—6 luni mai tîrziu testiculul devine atrofic.

Mai rar, se poate produce *torsiunea unui testicul ectopic,* în poziție inghinală, precedat, de asemenea, de accidente de torsiune parțială, reversibile.

*Diagnosticul diferențial* se face cu : orhita, epididimita, hernia inghinală strangulată (în care caz tumefacția dureroasă urcă deasupra arcadei inghinale !).

În caz de suspiciune de torsiune testiculară este indicată explorarea chirurgicală a bursei scrotale, care pune diagnosticul.

*Tratamentul* trebuie să fie instituit precoce, ținînd seama de faptul că testiculul poate fi salvat numai dacă operația se face în interval de 6 ore de la debut ! Tratamentul chirurgical constă în detorsionare și fixarea testiculului la bursă (este indicat să se execute și pentru testiculul controlateral). Aceeași atitudine este indicată și pentru testiculul ectopic.

*Prognosticul* este infaust, intervenția fiind, în general, tardivă.

### 2.2.3.6. TORSIUNEA HIDATIDEI TESTICULARE

Este un accident observat în perioada prepubertară.

*Clinic* se manifestă prin dureri scrotale iradiate inghinal, în general modeste, asociate cu edem puțin important al tunicilor scrotale. Testiculul, ca și epididimul, este indolor la palpare. Durerea este situată — la palpare — într-un punct precis (la polul superior al testiculului), hidatida testiculară fiind percepută la acest nivel, de volum crescut. Cordonul testicular este intact.

*Diagnosticul diferențial* se face cu torsiunea testiculară.

*Tratamentul* este simptomatic, explorarea chirurgicală a bursei nefiind necesară, întrucît vitalitatea testiculară nu este compromisă. Spontan, durerile cedează în cîteva zile, ca și edemul planurilor superficiale. În cazul în care nu se poate face diferențierea netă de torsiunea testiculară, se indică explorarea chirurgicală a bursei, verificarea diagnosticului și exereza hidatidei.

## 2.2.4. TUMORILE TESTICULARE

Sînt rare. Survin ca urmare a degenerescenței maligne a diverselor structuri histologice ale testiculului. Degenerescența malignă este mai frecventă în criptorhidie. Tipurile comun întîlnite sînt : orhioblastomul, teratomul, rabdomiosarcomul și tumorile cu celule Sertoli (vezi tabelul 2.3).

*Clinic :* a) tumefacție testiculară inițial indoloră, consistența glandei este, în general, crescută ; b) creștere rapidă a tumefacției testiculare în formele maligne ; c) producerea de metastaze precoce, pe cale hematogenă sau limfatică ; d) unele tumori au activitate endocrină (tumorile cu celule Sertoli sînt feminizante, ginandroblastomul secretă atît estrogeni, cît și androgeni).

*Diagnosticul diferențial* se face cu necroza testiculară, precum și cu patologia inflamatorie a glandei.

*Tratamentul* constă în : explorare chirurgicală a bursei scrotale, biopsie intraoperatorie ; castrare chirurgicală ; excizia stațiilor limfatice para-aortice în caz de tumori maligne ; iradiere postoperatorie ; tratament citostatic (polichimioterapie în general, cure spațiate, durată totală 2 ani).

*Prognosticul* tumorilor testiculare maligne este, în general, defavorabil, deși în prezent durata de supraviețuire s-a prelungit.

## 2.2.5. ALTE ASPECTE DE PATOLOGIE A ORGANELOR GENITALE LA BĂIAT

### 2.2.5.1. PRIAPISMUL

Termenul definește erecția persistentă, de obicei dureroasă ; erecția temporară nu este rară la sugar și copil, dar este considerată fiziologică (aceasta apare în somn sau poate fi produsă de o vezică prea plină).

*Clasificarea etiologică a priapismului :*

a) *Cauze generale (rare) :* drepanocitoza ; leucemia acută (complicație rarissimă, mai frecventă în leucemia granulocitară acută, rară în leucemia limfoblastică acută ; se observă, de obicei, în formele cu număr crescut de leucocite) ; boala Fabry.

b) *Cauze locale* (frecvente) :

— *traumatice :* traumatismele perineale, prin jena pe circulația de întoarcere pot produce priapism, în general reversibil. În caz de persistență pot fi indicate metode chirurgicale de tratament (anastomoza spongiocavernoasă, anastomoza safeno-cavernoasă) ;

— *netraumatice :* • fimoza strînsă cu balanopostită ; • infecția *verum montanum* prostatic ; • obstrucțiile joase ale tractului urinar (valvule uretrale, ureterocele ectopice).

### 2.2.5.2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL UNEI BURSE SCROTALE MĂRITE DE VOLUM

Este o problemă de practică pediatrică destul de frecventă și dificilă. Abordarea diagnostică implică :

*Anamneza :* vîrsta ; debutul manifestărilor (acut sau progresiv) ; existența traumatismelor locale ; durerea (caracter, localizare, iradiere, circumstanțe favorizante sau care calmează durerea) ; contextul general (febră, vărsături, existența unui contact de boală infecțioasă ; ex. parotidita epidemică ; prezența manifestărilor caracteristice purpurei Schönlein-Henoch etc.).

*Examenul local :* aspectul tegumentelor scrotale (prezența edemului, caracter inflamator) ; volumul bursei scrotale ; stabilitatea sau variabilitatea cu poziția ; extensia tumefacției spre șanțul genitocrural sau spre regiunea inghinală ; consistența tumefacției (lichidiană, dură, tumorală, moale etc.) ; aspectul bursei la transiluminare (translucidă sau opacă) ; starea și situația anatomică a conținutului scrotal.

Utilizarea diagnostică a datelor de examen local este prezentată sintetic în figura 2.15.

*Etiologia* tumefacției scrotale este prezentată în tabelul 2.1.

*Tabelul 2.1*

**Diagnosticul etiologic al unei burse scrotale mărite de volum**
(modificat după M. Boureau, 3)

| Bursa scrotală mărită de volum cu instalare acută a tumefacției | Bursa scrotală mărită de volum, cronic |
|---|---|
| — Traumatism de părți moi ± fractură testiculară | — Chist de cordon |
| — Infecția părților moi scrotale și/sau perineale (inclusiv gangrena scrotală) | — Hidrocel comunicant |
| — Torsiunea testiculului și a anexelor sale | — Hernie inghinală |
| — Hernia inghinoscrotală strangulată | — Varicocel |
| — Purpura reumatoidă (se produce purpură vaginală + epanșament lichidian serohematic în vaginala testiculară + edem scrotal) | — Tumoră testiculară a epididimului sau cordonului spermatic (benignă sau malignă) |
| — Epididimită și orhită acută | |
| — Hidrocel acut (produs la sugar și copil mic în cursul unui episod de distensie abdominală datorat unei infecții enterale, limfadenite acute mezenterice) | |

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABRAMOWICZ M. — Infections of the urinary and genital tracts, în A. M. Rudolph : "Pediatrics", ediția a 17-a, A.C.C., New York, 1977, p. 1 322—1 327.
2. BETTEX M., KUFFER F., SCHÄRLI A. — Précis de chirurgie infantile, Hans Huber, Berne-Stuttgart-Vienne, 1977, p. 266—270 și 278—285.
3. BOUREAU M. — Cap. „Organes génitaux" și „Appareil génital", în : Perelman R. : „Pédiatrie pratique", vol. 3, Maloine, Paris, 1982, p. 3 018—3 022 și 3 070—3 073.
4. JOHNSTON J. H. — The testicles and the scrotum, în Williams D. J. : "Paediatric Urology", Butterworths, London, 1968, p. 450—474.
5. KROOVAND R. L., PERLMUTTER A. D. — Anomalies of the male external genitalia și Inflammation of the external genitalia, în Vaughan, Behrman, McKay : "Nelson Textbook of Pediatrics ; ed. a 11-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia — London. Toronto, 1979, p. 1 569—1 574 și 1 577—1 578.
6. KRUGMAN S., KATZ S. — Cap. "Gonorrhea" în "Infectious diseases in childhood", C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1981, p. 77—89.

7. NICULESCU N., COHN H., NĂSTASE N. — Cap. „Bolile chirurgicale ale aparatului urogenital" în „Elemente de chirurgie infantilă", Junimea, Iași, 1976, p. 255—266.
8. VEREANU D., SOCOLESCU M. și colab. — Cap. „Aparatul genitourinar" în „Curs de chirurgie pediatrică", Litografia I.M.F., București, 1980, p. 139—148.

## 2.3. PUBERTATEA PRECOCE LA SEXUL MASCULIN

Se definește prin apariția modificărilor caracteristice maturării pubertare înainte de vîrsta de 10 ani.

### 2.3.1. CATEGORII ETIOPATOGENICE

*Tabelul 2.2*

**Clasificarea etiopatogenică a pubertății precoce la sexul masculin**
(modificat după A. Bongiovani)

---

A. *Pubertatea precoce adevărată*

1. LEZIUNILE CEREBRALE
   - tumori cerebrale: glioame optice, teratoame supraselare, neurofibroame, astrocitoame, ependimoame, hamartoame hipotalamice, tumori pineale
   - cicatrice postinflamatorii: postencefalitice, post meningoencefalită tuberculoasă
   - scleroza tuberoasă
   - hidrocefalie
2. TUMORI SECRETOARE DE GONADOTROFINE
   - hepatomul, hepatoblastomul
   - coriocarcinomul epifizar
3. SINDROMUL SILVER
4. HIPOTIROIDISMUL NETRATAT
5. ADMINISTRAREA DE GONADOTROFINE
6. FORMA IDIOPATICĂ
   - sporadică (rară)
   - familială (mai frecventă, transmisie ereditară autosomal dominantă limitată la sexul masculin)

B. *Pseudopubertatea precoce*

1. IZOSEXUALĂ (virilizare)
   - Hiperplazia congenitală a suprarenalelor
   - Tumorile țesutului corticosuprarenalian
   - Teratoame conținînd țesut adrenocortical
   - Tumorile testiculare funcționale (tumorile celulelor Leydig)
   - Medicația androgenică
2. HETEROSEXUALĂ (feminizare)
   - Tumorile corticosuprarenaliene feminizante
   - Administrarea terapeutică sau accidentală de estrogeni

---

### 2.3.1.1. PUBERTATEA PRECOCE ADEVĂRATĂ

Este caracterizată prin declanșarea precoce a mecanismelor normale de maturare sexuală la pubertate (vezi capitolul), guvernată de activarea hipotalamusului. Definitorii sînt : caracterul izosexual (totdeauna virilizare) ; nivele plasmatice crescute de FRH (*releasing factor* hipotalamic) ; nivele plasmatice crescute de hormoni gonadotropi hipofizari (FSH, LH) ; nivele plasmatice de testosteron crescute ; maturarea morfologică și funcțională a gonadei.

*Cauzele pubertății precoce adevărate la sexul masculin*

1. *Leziunile cerebrale :*

• tumori cerebrale : glioame optice, teratoame supraselare, neurofibroame, astrocitoame, ependimoame, hamartoame hipotalamice ; • tumori pineale ; • cicatrice postencefalitice ; • scleroza tuberoasă ; • hidrocefalie.

40% din cazurile de pubertate precoce la sexul masculin recunosc o cauză cerebrală. Hipotalamusul este activat precoce prin compresiune sau infiltrație tumorală, ca și prin cicatrice postinflamatorii.

*Clinic*, semnele care pot atrage atenția asupra cauzelor neurologice sînt : semnele de hipertensiune intracraniană ; alte semne din sindromul hipotalamic (diabet insipid, hipertermie, obezitate, cașexie, modificări comportamentale) ; prezența convulsiilor recurente, a întîrzierii mentale ; anomaliile cîmpului vizual.

Uneori semnele neurologice apar tardiv, încît este necesară o explorare neurologică paraclinică completă la orice copil de sex masculin cu pubertate precoce adevărată, fără cauze decelabile (examen de fund de ochi, radiografie craniană, EEG, ecografie cerebrală, scintigrafie cerebrală, tomografie computerizată axială, pneumoencefalografie, arteriografie cerebrală).

2. *Tumori secretoare de gonadotrofine :*

• *hepatomul, hepatoblastomul.* Pe lîngă semnele pubertății precoce se decelează o hepatomegalie tumorală, care este evocatoare. Biologic, elementele esențiale pentru diagnostic sînt : prezența $\alpha_1$ — fetoproteinei, aspectul ecografiei abdominale și/sau al scintigramei hepatice, ca și evidențierea în plasmă a unei gonadotrofine similară cu gonadotrofina corionică umană (decelabilă prin teste radioimunologice) ;

• *coriocarcinomul epifizar* poate secreta gonadotrofină și declanșa astfel maturarea sexuală precoce.

3. *Sindromul Silver.* Asociază hipostatură, hemiatrofie congenitală și producere crescută de gonadotrofine. Alte date sugestive pentru diagnostic sînt : greutate scăzută la naștere *(small for date) ;* hipoplazia mandibulei ; degetul 5 scurt și încurbat ; maturație osoasă întîrziată, dar corelată cu talia ; nivele serice și urinare de gonadotrofine crescute.

4. *Hipotiroidismul netratat.* În unele cazuri se poate afirma existența pubertății precoce, dar apariția acesteia este în avans față de vîrsta osoasă, nu de cea cronologică ! Testiculele sînt mărite de volum, ca și glanda mamară (ginecomastie), dar manifestările adrenarhei sînt reduse (părul pubian și axilar este slab dezvoltat). TSH și prolactina sînt crescute în ser, ca și LH și FSH.

5. *Administrarea de gonadotrofine*

6. *Forma idiopatică.* Este responsabilă de aproximativ 50% din cazurile de pubertate precoce la sexul masculin. Există forme sporadice și familiale (acestea din urmă sînt relativ frecvente la băieți și cu transmisie genetică autosomal dominantă limitată la sexul masculin* sau recesiv X-linkat).

*Clinic,* vîrsta de debut este situată între 1 și 10 ani. Manifestările obișnuite sînt : apariția pilozității pubiene și axilare, mărirea de volum a dimensiunilor penisului și testiculilor, acnee, dezvoltarea pilozității faciale, regresiunea liniei de inserție temporală a pilozității capilare, erecții frecvente, poluții nocturne. Concomitent se remarcă îngroșarea vocii, accelerarea creșterii taliei, maturarea osoasă în avans față de vîrsta cronologică. Vîrsta dentală și mentală sînt, în general, în raport cu vîrsta cronologică. Spermatogeneza apare precoce.

*Modificările biochimice* au fost prezentate anterior (vezi caracteristicile definitorii ale pubertății precoce adevărate).

*Biopsia testiculară* arată că toate elementele testiculului sînt stimulate.

La maturația completă se observă diverse grade de spermatogeneză. Chiar cînd dezvoltarea testiculară este incompletă, țesutul interstițial este prezent.

Uneori se decelează anomalii EEG nespecifice.

*Măsurile terapeutice* sînt de ordin psihologic.

### 2.3.1.2. PSEUDOPUBERTATEA PRECOCE

*Caracteristicile definitorii* sînt : a) caracter izosexual sau heterosexual al dezvoltării pubertare ; b) nivelele plasmatice de FSH și LH sînt scăzute ; c) nivelele plasmatice de testosteron (dezvoltare precoce izosexuală) sau de estrogeni (dezvoltare precoce heterosexuală) sînt scăzute ; d) nu se observă maturarea morfologică și funcțională concomitentă a gonadei masculine.

*Cauzele pseudopubertății precoce la sexul masculin*

1. *Izosexuală*

- Hiperplazia congenitală a suprarenalelor
- Tumorile țesutului corticosuprarenalian
- Teratoame conținînd țesut adrenocortical
- Tumorile testiculare funcționale, secretante de androgeni. Sînt rare. Au ca punct de plecare celulele Leydig (tumori ale celulelor interstițiale, în general benigne, rar maligne).

*Manifestările clinice* sînt cele ale pubertății normale la sexul masculin. Debutul maturării pubertare este obișnuit în jurul vîrstei de 4—6 ani. Destul de frecvent se întîlnește ginecomastie. Se remarcă prezența unui testicul tumoral unilateral (vezi tabelele 2.3 și 2.4), în timp ce testiculul controlateral este de mărime corespunzătoare pentru vîrsta cronologică.

*Biologic,* 17-cetosteroizii urinari sînt ușor sau moderat crescuți, testosteronul plasmatic este marcat crescut, în timp ce nivelele FSH și LH sînt mult deprimate.

---

* Tatăl care face afecțiunea transmite caracterele patologice la 1/2 din descendenții de sex masculin.

*Tabelul 2.3*

### Diagnosticul diferențial al măririi de volum a testiculului

*Tumorală*

(testicul mărit de volum, dur, nedureros, fără semne inflamatorii)

*Unilaterală*

- Tumori testiculare benigne și maligne (vezi tabelul 2.4)
- Mărirea de volum a testiculului controlateral cu circa 25% în caz de criptorhidie testiculară unilaterală

*Bilaterală*

- Hiperplazia congenitală a suprarenalelor cu țesut ectopic adrenocortical în testicul
- Tumori ale celulelor hilare sau ale restului de țesut adrenal
- Pubertatea precoce adevărată
- Mărirea de volum bilaterală benignă idiopatică (familială, rară)

*Tumorală asociată cu semne inflamatorii*

(testicul mărit de volum, dureros, bursa scrotală destinsă, tegumentele edemațiate, roșeață și căldură locală accentuată)

- Orhita acută (virus urlian)
- Orhiepididimită
  (DE EXCLUS:
  — deschiderea ectopică a ureterului în căile genitale masculine!
  — infecția gonococică!)
- Torsiunea de cordon testicular
- „Fractura“ testiculară posttraumatică cu hematom subcapsular

*Tabelul 2.4*

### Clasificarea tumorilor testiculare
(după M. Bettex și colab).

| *Tumori testiculare* | *Țesutul de origine* | *Tipul tumorii* | |
|---|---|---|---|
| | | *Benignă* | *Malignă* |
| PRIMARE | *Țesutul germinativ* (canalele seminifere) | Gonadom<br>Teratom „adult“ | Orhioblastom = adrenocarcinom<br>Teratocarcinom (teratom, „embrionar“) |
| | *Țesutul negerminativ* a) cu activitate endocrină | Tumorile celulelor Sertoli<br>Tumorile celulelor interstițiale (celule Leydig) | Tumorile celulelor Sertoli (11%)<br>Rare |
| | | TESTOSTERON | TESTOSTERON |
| | | Ginandroblastom | Rar |
| | | ESTROGENI și ANDROGENI | ESTROGENI și ANDROGENI |
| | b) țesut de susținere | Hemangiom<br>Lipom = lipom benign<br>Fibrom | Fibrosarcom<br>Carcinom = lipom malign<br>Rabdomiosarcom |
| SECUNDARE („metastatice“) | *Țesut limfatic* | | Leucoza acută limfoblastică<br>Limfom malign nehodgkinian |
| | *Țesut extralimfatic* | | Rabdomiosarcom |

*Tratamentul* este chirurgical : orhiectomie. Postoperator, progresiunea virilizării încetează și se poate observa o regresiune parțială a semnelor de precocitate. Prognosticul este, în general, favorabil (doar 10% din tumorile celulelor interstițiale sînt maligne).

- Medicația androgenică

2. *Heterosexuală*

- Tumorile corticosuprarenaliene feminizante.
- Administrarea terapeutică sau accidentală de estrogeni (accidentală sau terapeutică, prin inhalație, pe cale parenterală sau prin ingestie accidentală).

### 2.3.2. GINECOMASTIA

Reprezintă dzvoltarea (anormală) a țesutului mamar la băiat. Este o situație relativ frecvent întîlnită în pediatrie.

*Cauzele ginecomastiei*

1. *Ginecomastia fiziologică a nou-născutului.* Este tranzitorie în cadrul crizei genitale a nou-născutului și reprezintă rezultatul stimulării țesutului mamar de către hormonii materni.

2. *Ginecomastia fiziologică pubertară.* Se întîlnește la aproximativ 2/3 din băieți în perioada pubertară. Hipertrofia glandei mamare este uni- sau bilaterală, dezvoltarea poate fi neconcordantă în formele bilaterale. Biochimic, nivelele FSH, LH, de prolactină, testosteron, estronă și estradiol sînt în limite normale, similare cu acelea de la băieții care nu prezintă ginecomastie pubertară. Corelate cu stadiul pubertar se remarcă totuși un raport testosteron/estradiol mai scăzut decît la aceștia din urmă. Evoluția este spre regresiune spontană în cîteva luni (rareori peste 2 ani). Tratamentul este în principal psihologic, în foarte rare cazuri fiind necesară excizia chirurgicală a glandei mamare hipertrofiate, din rațiuni pur cosmetice.

3. *Ginecomastia familială.* Este benignă, iar transmiterea ereditară se face autosomal dominant limitat la sexul masculin.

4. *Anomalii genetice :* sindromul Klinefelter și alte sindroame de hipogonadism corelate..

5. *Pseudohermafroditismul masculin :* sindromul Reifenstein, sindromul de testicul feminizant, deficitul de 17-cetosteroid-reductază (vezi p. 492—493).

6. *Adenomul cromofob hipofizar.* Este o cauză rară, manifestată prin asocierea caracteristică : ginecomastie+galactoree.

7. *Hiperplazia congenitală a suprarenalei :* deficitul de 11-β-hidroxilază (vezi pag. 509).

8. *Tumorile feminizante de suprarenală* (adenom, carcinom).

9. *Tumori testiculare :* ginandroblastomul (vezi pag. 453), tumorile celulelor interstițiale (vezi pag. 453).

10. *Administrarea exogenă de estrogeni* (accidentală sau terapeutică).

11. *Alte cauze mai rare la copil :* ciroza hepatică ; terapia digitalică în insuficiența cardiacă cronică congestivă ; carcinomul bronșic.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BETTEX M., KUFFER F., SCHÄRLI A. — Tumeurs testiculaires, în „Précis de chirurgie infantile", Hans Huber, Berne-Stuttgart-Vienne, 1977, p. 286—287.
2. BOURREAU M. — Aspects symptomatiques ou syndromatiques. Appareil genital, în : Perelman R. : „Pédiatrie pratique", Maloine, Paris, 1982, p. 3 070—3 072.
3. BROOK C. G. D. — Cap. 8 : "Puberty", în : "Practical Paediatric Endocrinology", Academic Press, London, 1978, p. 114—130.
4. STOICA T. — Pubertatea normală și patologică, Ed. medicală, București, 1982.

# 2.4. PATOLOGIA ORGANELOR GENITALE LA SEXUL FEMININ

## 2.4.1. ANOMALII ȘI MALFORMAȚII ALE ORGANELOR GENITALE EXTERNE

### 2.4.1.1. COALESCENȚA LABIILOR MICI

Reprezintă unirea labiilor mici printr-o membrană avasculară. Anomalia nu se observă în perioada neonatală, ci la fetițe în vîrstă de 2—3 ani. Patogenia coalescenței pare să fie legată de leziunile iritative locale și este favorizată de deficitul de impregnare estrogenică locală.

*Clinic*, anomalia este descoperită de obicei la examenul sistematic al regiunii genitale externe ; excepțional se manifestă prin disurie. Coalescența se întinde de la comisura vulvară posterioară spre clitoris, păstrînd totdeauna un orificiu anterior prin care se scurge urina. Pe linia mediană coalescența este subțire, translucidă și poate fi perforată de mici orificii accesorii. Maschează orificiul (introitul) vaginal și meatul uretral, ceea ce o diferențiază de imperforația himenală. Exercitînd o tracțiune laterală asupra labiilor, coalescențele se rup, eliberînd orificiul vaginal extern.

*Evoluția* este marcată de recidive, dar anomalia este autolimitată la pubertate, pe măsură ce titrul de estrogeni crește.

*Tratamentul* constă în aplicații locale, timp de 30 de zile, de pomezi grase, conținînd sau nu estrogeni.

### 2.4.1.2. IMPERFORAȚIA HIMENALĂ

Anomalia este congenitală și se manifestă :

— *La nou-născut și sugar* prin *hidrometrocolpos* (acumularea de mucozități secretate sub influența hormonală maternă în vagin și uter) *Clinic* uterul este mărit de volum, palpabil deasupra simfizei pubiene, simulînd o tumoră abdominală. Examenul regiunii genitale externe depistează bombarea himenului imperforat la nivelul vulvei. *Tratamentul* este chirurgical (incizie himenală în cruce).

— *La fetițele în perioada pubertară sau postpubertară.* Imperforația de himen este asociată în aceste cazuri, de obicei cu : atrezie vaginală (prin sept transversal sau prin agenezia unei porțiuni de vagin, în general porțiunea inferioară) și/sau atrezia canalului cervical, traducînd anomalii de dezvoltare a organelor genitale.

Acumularea de sînge menstrual dilată organele genitale interne : *hematocolpos, hematometrie, hematometrocolpos.*

*Clinic* se manifestă prin : • dureri abdominale recidivante, ritmate ciclic ; • falsă amenoree ; • formare lentă a unei tumori hipogastrice, care poate ajunge uneori la ombilic și care se palpează prin tușeu rectal, avînd o situație pelvi-abdominală ; • bombare — de culoare brun-șocolatie — a himeniului la nivelul vulvei ; • în alte forme, explorarea locală (cu stiletul sau cu un colposcop pediatric) demonstrează absența orificiului vaginal extern sau vagin foarte scurt, „în fund de sac" ; în cazurile care au ajuns la laparoscopie (cel mai des cu suspiciunea de apendicită acută !) se remarcă prezența în abdomen de lichid brun și vîscos (sînge menstrual prezent în peritoneu !), asociat uneori cu țesut de granulație, simulînd endometrioza.

*Tratamentul* este chirurgical; în funcție de situația anatomopatologică : incizie himenală ; secțiunea septului transversal vaginal ; reconstrucție vaginală cu ajutorul unei porțiuni de sigmoid izolat.

### 2.4.1.3. CHISTELE DE CANAL GARTNER

Sînt anomalii datorite persistenței porțiunii terminale a canalului Wolff.

Se traduc, *clinic,* prin prezența unui chist alburiu, putînd atinge dimensiunea unei nuci, la baza uneia din labiile mici, în regiunea comisurii posterioare (diagnostic diferențial cu un ureterocel ectopic !).

*Tratamentul* este chirurgical și constă în marsupializarea chistului (excizia peretelui superficial).

## 2.4.2. INFECȚIILE ORGANELOR GENITALE EXTERNE

### 2.4.2.1. VULVOVAGINITELE

Se traduc *clinic* prin : prurit, senzație de arsură locală ; scurgere purulentă sau mucopurulentă la nivelul vulvei și care pătează lenjeria ; roșeață și edem vulvar și al mucoasei vaginale la inspecție ; eventual semne din partea tractului urinar inferior (disurie, polakiurie).

Trebuie diferențiate de :

1. *modificările locale în cadrul „crizei genitale",* fiziologice la nou-născut : tumefacția labiilor, secreție vulvară vîscoasă, mucoasă (datorită stimulării glandelor cervicale de către estrogenii materni), asociată uneori cu sîngerare genitală puțin importantă (datorită modificărilor endometriale induse de hormonii sexuali materni). Manifestările sînt tranzitorii și dispar în aproximativ 14 zile, o dată cu reducerea titrului hormonilor transmiși de la mamă ;

2. *leucoreea fiziologică,* mucoasă, cu debut cu 1—2 ani înainte de pubertate, explicată prin instalarea secreției ovariene de estrogeni, necontrabalansată de o secreție progesteronică.

Producerea inflamației locale este favorizată de infecția sau iritația locală care acționează la nivelul unui epiteliu neimpregnat estrogenic. Colonizarea organelor genitale externe se produce cu germeni tegumentari sau din tractul gastrointestinal și este favorizată de traumele locale (fricțiune, grataj), ca și de igiena locală deficitară.

*Etiologic* se disting :

a) **Vulvovaginitele banale :**

- *nespecifice*. Sînt cele mai frecvente și realizate de o floră bacteriană mixtă, cu predominanța coliformilor și stafilococului. Manifestările inflamatorii locale sînt puțin intense, simptomatologia clinică de asemenea. Tind să evolueze cronic și sînt dificil de tratat. Pot fi asociate cu prezența de corpii străini vaginali și infestația cu oxiuri.

*Tratamentul* constă în măsuri medicale : îndepărtarea agentului favorizant ; igienă locală riguroasă ; aplicații locale de creme cu estrogeni care rezolvă infecția nespecifică în 10—12 zile (rareori este necesară administrarea estrogenilor, oral, în supozitoare sau în „creioane vaginale").

- *specifice*, în care la examenul bacteriologic se izolează cultură pură de : pneumococ, stafilococ, streptococ, proteus, coli, *Shigella* etc.

*Clinic*, debutul este în general acut ; manifestările locale sînt zgomotoase, secreția este franc purulentă sau serosanguinolentă, sanguinolentă în caz de infecție streptococică. Răspund mai bine la tratament și nu au tendință la cronicizare.

*Tratamentul* constă în : măsuri igienice locale ; aplicații locale de creme cu estrogeni ; antibiotice, conform antibiogramei, administrate pe cale generală timp de 5—7 zile.

b) **Vulvovaginitele în cadrul infecției veneriene :**

- *Vulvovaginita gonococică*. Se observă la fetița pre-adolescentă. Obișnuit se realizează prin contact direct cu indivizii afectați, mai ales adulți, rareori prin mijloace indirecte. 50% din cazuri sînt asimptomatice. În cazurile manifeste, se remarcă *clinic :* prezența precoce a disuriei ; scurgere vaginală gălbuie, vîscoasă, mucopurulentă ; roșeață și tumefacție intensă a mucoasei vulvare și vaginale. Glandele Skene și Bartholin pot fi interesate, obișnuit unilateral, orificiul acestora drenează purulent și pot conduce la formarea unor abcese locale. Examenul citobacteriologic evidențiază prezența gonococului.

Postpubertar, infecția primară afectează cel mai des epiteliul columnar al cervixului*. Cele mai multe cazuri sînt asimptomatice ; aspectul histopatologic este similar cu acela al uretritei gonococice de la băieți. De la acest nivel infecția se extinde pe cale limfatică la : uter (*metrita gonococică*, rară) ; trompele uterine (mai frecventă, *salpingită gonococică*). De obicei este bilaterală. Infecția poate fi acută sau subacută fără semne sau simptome, uneori foarte greu de diagnosticat. În stadiile acute infecția poate evolua către peritoneu.

*Clinic*, salpingita gonococică se manifestă prin dureri abdominale în etajul inferior abdominal, adesea cu instalare brutală și semne de iritație peritoneală, în context febril și cu alterarea stării generale, hiperleucoci-

---

*** Pentru izolarea agentului cauzal sînt necesare frotiuri cervicale (examen citobacteriologic, culturi !).**

toză cu neutrofilie (diagnostic diferențial cu : apendicită acută, pielonefrită acută, colecistită acută, sarcină ectopică tubară !).

*Tușeul rectal* evidențiază anexele uterine mărite de volum, împăstate, sensibile, bilateral. Diagnosticul se pune pe examenul citobacteriologic al frotiului cervical.

Poate evolua către abces salpingian sau pelviperitonită, care în cazurile neglijate poate conduce la distrugerea inflamatorie a organelor pelvine, necesitînd evidare chirurgicală !

Complicația cea mai frecventă însă a infecției netratate sau tratate incorect este obstrucția parțială tubară (la distanță : risc crescut de sarcină ectopică tubară, sterilitate tubară).

La fetițe, infecția gonococică interesează rareori sever uretra, iar stricturile uretrale sînt rare.

*Manifestările extragenitale ale infecției gonococice* la fetițe sînt similare cu acelea de la băieți (vezi uretrita gonococică), exceptînd :

— *proctita*, care poate să se realizeze prin contiguitate, clinic poate fi asimptomatică sau manifestată prin : tenesme, arsuri, diaree mucosanguinolentă, scurgere purulentă rectală ;

— *perihepatita* (sindromul Fitz-Hugh-Curtis) este datorită extensiei infecției de la salpinge la capsula suprafeței externe hepatice și se caracterizează prin : dureri în cadranul abdominal superior drept, hepatomegalie, alterarea testelor hepatice, sensibilitate anexială și cervicală. Culturile cervicale sînt pozitive, iar diagnosticul este confirmat de răspunsul favorabil la tratamentul cu penicilină.

*Tratamentul infecției genitale gonococice la fete* este același ca la băieți (vezi tratamentul uretritei gonococice acute)*.

Excepție face salpingita care necesită tratament cu penicilină i.v. în doze mari, pînă la 20 000 000 u.i./zi, doză care este utilizată pînă la ameliorarea simptomelor, urmată de Ampicilină *per os*, 2 g/zi, timp de 7—10 zile. În cazurile de alergie la penicilină sau de rezistență a germenului la penicilină se poate folosi spectinomicina 40 mg/kg/zi (maximum 2 g/zi), intramuscular.

- Infecția genitală cu *Herpes simplex* { nu se pun probleme
- Infestația geitală cu *Chlamidia* { pediatrice deosebite

c) **Vaginitele moniliazice și cu protozoare.** Vaginitele moniliazice pot apărea în perioada neonatală (epiteliul stimulat de către estrogenii materni este bogat în glicogen). În perioada prepubertară sînt rare, exceptînd fetițele cu diabet zaharat și cele care au avut terapie antibiotică prelungită. Infestația cu trichomonas este rară prepubertar.

Secreția vulvară este acidă, mucoasă, spumoasă, cu miros acid și conține granulații alburii.

*Tratamentul* constă în : igienă locală ; tratamentul cauzei favorizante (diabet zaharat) ; aplicarea locală de unguente cu Stamicin sau de violet de gențiană, soluție apoasă 1%, în vulvovaginitele micotice; utilizarea Metronidazolului *per os*, 20 mg/kg/zi, timp de 5—7 zile la fetițele prepubere sau de preparate topice cu Metronidazol petru fetițe mai mici.

---

* În buletinul M.S. nr. 2/1979 se recomandă ca în vulvovaginitele fetițelor tratamentul să se înceapă cu injectarea a 5 000 u (0,5 ml.). Ginosedol sau Sintofolin i.m. După 24 de ore se începe administrarea de penicilină cristalină în doze de 400 000 u./6 ore timp de 5—7 zile. Injecțiile de Sintofolin se repetă de 3 ori la intervale de 2 zile. Se vor asocia și mijloace de tratament local.

#### 2.4.2.2. LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS

Este o afecțiune inflamatorie, de cauză neprecizată. Leziunile interesează întreaga regiune vulvară și perianală.

*Clinic,* țesuturile apar albicioase, subțiate, tegumentele sînt adesea excoriate, ca urmare a pruritului.

*Diagnosticul diferențial* se face cu leucoplazia și este precizat de biopsia cutanată : în lichenul sclero-atrofic se observă hiperkeratoză superficială, atrofie marcată a restului epidermei, modificări sclerotice specifice ale țesutului conjunctiv situat imediat sub epiderm.

*Evoluția* este benignă, tinzînd spre autolimitare spontană la pubertate sau scurt timp după instalarea pubertății.

#### 2.4.2.3. VEGETAȚIILE VENERIENE

Afecțiune inflamatorie relativ frecventă, de origine virală. Se prezintă ca papule conopidiforme, umede, de culoarea tegumentelor, dispuse în aria genitală externă. Trebuie diferențiate de condiloamele luetice (plate și rugoase).

*Evoluția* este capricioasă, dar benignă : unele se rezolvă spontan, în cîteva luni, în timp ce altele persistă prelungit.

*Tratamentul* eficace constă în măsuri cheratolitice (podofilină sol. 25%) și destructive (electrocauterizare, aplicații de zăpadă carbonică, azot lichid). Recurențele sînt obișnuite, indiferent de metoda utilizată.

### 2.4.3. TUMORILE ORGANELOR GENITALE

#### 2.4.3.1. ADENOZA ȘI ADENOCARCINOMUL VAGINAL

Apariția mai frecventă în unele țări, în prezent, ar fi legată de utilizarea de dietilstilbestrol și alți estrogeni sintetici nesteroidici la mamă, în cursul sarcinii, pentru prevenirea avorturilor.

*Adenocarcinomul vaginal.* Debutul obișnuit se produce la pubertate, iar sediile cele mai frecvente sînt : vaginul, cervixul și endocervixul uterin.

*Clinic,* 1/3 din bolnave pot fi asimptomatice. Cele mai frecvente acuze sînt : secreția vaginală sau sîngerarea vaginală (sîngerare vaginală prepubertară — vezi tabelul I — sau metroragii). Leziunile locale pot fi polipoide, nodulare sau papilare, unele sînt friabile, ulcerate sau hemoragice. Palparea rectovaginală depistează leziuni nodulare sau rigiditate caracteristică a porțiunii superioare a peretelui posterior vaginal.

*Examenele paraclinice* utile pentru diagnostic sînt : colposcopia ; recoltarea de frotiuri pentru examen citologic prin raclarea leziunilor vizibile ; biopsia ariilor ulcerate de mucoasă vaginală sau cervicală.

*Tratamentul* constă în cură operatorie radicală, cu păstrarea funcției ovariene sau radioterapie (iradiere interstițială), posibilă în cazurile depistate precoce.

*Prognosticul* este defavorabil, dar greu de stabilit în prezent, neexistînd încă loturi sistematice tratate și urmărite.

#### 2.4.3.2. SARCOMUL BOTRIOID

Este o tumoră rară. Leziunile pot fi multifocale, cu sediul de-a lungul cervixului uterin și vaginului.

*Clinic* se manifestă prin sîngerare vaginală prepubertară (vezi tabelul 2.5) și observarea tumorii cu aspect de ciorchine de strugure, exteriorizată la nivelul vulvei.

*Tabelul 2.5*

**Cauze de sîngerare vaginală la fetițe în perioada prepubertară**
(după Elsie Carrington, modificat)

- Vaginitele severe (în special de etiologie streptococică)
- Leziunile traumatice vaginale
  - accidentale
  - în cadrul abuzului sexual
- Corpii străini intravaginali
- Prolapsul de mucoasă uretrală
- Pubertatea precoce
- Neoplasmele
  - Adenocarcinomul vaginal și cervical
  - Sarcomul botrioid

Biopsia este obligatorie.

*Evoluția* este rapid progresivă, cu interesarea precoce a tuturor țesuturilor regionale prin invazie locală.

*Tratamentul* este chirurgical, constînd în îndepărtarea largă a tuturor organelor pelvine, cu radio- și chimioterapie asociată.

*Prognosticul* este nefavorabil, proporția vindecărilor oncologice fiind nesemnificativă.

#### 2.4.3.3. CHISTELE ȘI TUMORILE OVARIENE

Sînt tumori relativ rare ale copilului : reprezintă aproximativ 1% din tumorile la fetițe (0—16 ani). Se pot întîlni și în perioada neonatală, dar intervalul de vîrstă cel mai frecvent interesat este 8—16 ani.

*Clasificarea etiologică a tumorilor ovariene* este înfățișată în tabelul 2.6.

*Clinic,* manifestările constau în :

— Manifestări ce țin de compresiunea organelor de vecinătate : mărirea de volum a abdomenului, constipație, polakiurie sau retenție de urină, dureri abdominale sau lombare, vărsături.

*Tabelul 2.6*

### Clasificarea etiologică a tumorilor ovariene la copil
(după M. Bettex și colab., 1977)

1. *Chisturi de retenție* (benigne):
   - — chistul folicular
   - — chistul de corp galben
   - — chiste neclasificabile
2. *Tumori ovariene primare*
   - 2.1. *Chisturi epiteliale și tumori epiteliale*
     - A. Provenind din epiteliul canalului Müller
       - a) Chistadenomul seros
         - ● simplu (benign)
         - ● papilar
           - — benign
           - — malign (chistadenocarcinom papilar)
       - b) Chistadenomul pseudomucos
         - — benign
         - — malign (chistadenocarcinom pseudomucos)
       - c) Endometrioza ovariană („chistul șocolat“)
     - B. Provenind din epiteliul canalului Wolff: chistele paraovariene
     - C. Provenind din epiteliul ovarian
       - a) Tumori ale granuloasei
         - — benigne
         - — maligne
       - b) Tumori tecale
         - — benigne
         - — maligne
       - c) Arrhenoblastomul
       - d) Disgerminomul (seminomul)
       - e) Ginandroblastomul
       - f) Chistul de epiteliu germinativ
   - 2.2. *Tumori ale țesutului conjunctiv*
     - — benigne: fibrom, miom, osteom
     - — maligne: sarcom, endoteliom
   - 2.3. *Teratoame (disembrioame)*
     - — Teratomul chistic benign (chistul dermoid de ovar)
     - — Teratomul malign (în general solid: teratoblastom)
     - — Coriocarcinomul (corioepiteliomul)
   - 2.4. *Tumori dezvoltate pe țesuturi ectopice în ovar;*
     - — Tumora corticosuprarenală de ovar
     - — „Gușa“ ovariană
3. *Tumori ovariene secundare (metastatice)*
   - — Leucemia acută (îndeosebi L.A.L.)
   - — Tumori de tub digestiv, bronșice etc.

— Accidente acute cu semne de abdomen acut* (durere, vărsături, șoc, apărare musculară), date de complicații ale tumorilor ovariene ca: torsiunile de pedicul tumoral, infarctizarea, ruptura.

— Manifestări endocrine (tumori secretante!) date de producerea excesivă (autonomă) locală de:

- ● estrogeni (manifestări de pseudopubertate precoce — vezi tabelul 2.7. — în tumorile granulotecale, germinom sau coriocarcinom, care produce în plus și gonadotrofină corionică;

---

* Punînd probleme de diagnostic diferențial, îndeosebi cu apendicita acută!

- androgeni (manifestări de virilizare : creștere accelerată a taliei, maturare osoasă accelerată, hipertrofia clitorisului, hipertricoză de tip masculin, acnee, îngroșarea vocii, eventual hipertensiune arterială, care se observă în tumori ovariene ca : arrhenoblastomul, tumora corticosuprarenaliană de ovar, ginandroblastomul. Biologic, nivelele excreției urinare/24 ore de 17-cetosteroizi sînt crescute, nivelele plasmatice și urinare de testosteron sînt crescute iar nivelul FSH este scăzut în plasmă).

De notat că manifestările endocrine nu dispar obligatoriu după ablația tumorii !

— Manifestări ce țin de localizarea primară a neoplasmului în neoplasmele ovariene secundare.

Examenul obiectiv depistează tumora prin palpare abdominală și/sau tușeu rectal ; uneori sînt prezente semnele unei pseudoascite.

*Examenele paraclinice* utile pentru diagnostic sînt : radiografia abdominală simplă, care arată deplasarea anselor intestinale și prezența de calcificări, osificări sau prezența de dinți în teratoame ; tranzitul gastrointestinal și urografia, care prezintă semne legate de compresiunea tumorală ; ecografia abdominală ; pneumoperitoneul cu imagini în incidențe speciale („ginecografia").

Biopsia intraoperatorie este obligatorie.

*Tratamentul* tumorilor ovariene dispune de următoarele metode :

- Terapia chirurgicală diferențiată în funcție de tipul tumorii : excizia tumorii, suficientă în chistele foliculare ; ovariectomie unilaterală în teratoamele chistice benigne și alte tumori benigne, asociate sau nu cu torsiunea pediculului tumoral ; ablație chirurgicală largă a ovarului, trompei, eventual a uterului și a celuilalt ovar, uneori a epiploonului și anselor intestinale aderente, în caz de tumoră malignă.
- Radioterapia de consolidare postoperatorie, indicată în special în disgerminom.
- Chimioterapia, deși încă necodificată, aplicată îndeosebi în tumorile maligne nediferențiate. Se folosesc fie ciclofosfamida, fie chimioterapie triplă, în cure de cîte 5 zile : ciclofosfamidă, metotrexat, actinomicină D, separate prin pauze de 14 zile.

*Prognosticul* este în funcție de tipul histologic al tumorii și de eventualele complicații.

În tumorile benigne, evoluția postoperatorie este bună.

În tumorile maligne prognosticul este diferit :

- destul de bun în tumorile granuloasei *(low grade malignity)* ;
- în celelalte tumori maligne, în general, defavorabil : tendință la recidive locale sau în ovarul controlateral, metastaze pulmonare și hepatice, cașexie neoplazică, evoluție spre deces.

După tratamentul radical combinat (chirurgie+radioterapie+chimioterapie), chiar în caz de supraviețuire îndelungată, evoluția este grevată de infantilismul genital, care necesită obligatoriu terapie de substituție.

## 2.4.4. ALTE PROBLEME DE GINECOLOGIE PEDIATRICĂ

### 2.4.4.1. PUBERTATEA PRECOCE

Apariția semnelor de maturare a caracterelor sexuale secundare la fetițe înainte de vîrsta de 8 ani—8 ani 6 luni definește pubertatea precoce.

*Aspecte maturaționale normale legate de pubertate la fetițe*

*Modificările hormonale caracteristice perioadei pubertare* sînt inițiate de maturarea hipotalamusului, proces încă necunoscut în toate amănuntele sale. Se cunoaște în prezent că atît hipotalamusul, cît și hipofiza și gonadele sînt active și interacționează cu mulți ani înainte de apariția caracterelor sexuale secundare asociate cu pubertatea. Modificarea fiziologică esențială la pubertate este scăderea sensibilității hipotalamusului la efectele *feed-back* negative ale steroizilor sexuali prezenți în sînge. Această modificare este prezumtiv asociată cu sinteza și eliberarea crescută de „factori de eliberare hipotalamică“ (*lutheotrop releasing hormone* — L.R.H.).

Următoarea etapă este legată de maturarea hipofizei, care eliberează cantități crescute de hormon luteotrop (LH) și foliculostimulant (FSH) sub acțiunea stimulului reprezentat de LRH. Există dovezi experimentale că administrarea parenterală, exogenă, de LRH la fetițe prepubere duce la eliberarea de nivele mai mici de LH de la nivelul hipofizei, decît în perioada postpubertară. La rîndul ei, creșterea secreției de hormoni sexuali la pubertate, la nivelul gonadei feminine, este precedată de o creștere bruscă a LRH.

Etapa ultimă a modificărilor hormonale la pubertate este legată de maturația gonadică. Cei mai importanți estrogeni sintetizați de ovar sînt : 17-β-estradiolul ($E_2$) și estrona ($E_1$) ; estriolul este un derivat metabolic al primilor doi hormoni (toți 3 compuși se găsesc și în urina fetelor postpubertare). Estrogenii prezenți în sînge provin — în mai mică măsură — și din androgenii produși la nivelul corticosuprarenalei (androstendionul este convertit în țesuturile periferice la estradiol și estronă). Ovarul sintetizează și progesteronul, steroid progestațional care se produce și la nivelul corticosuprarenalei ca precursor al altor hormoni suprarenalieni.

Nivelele plasmatice de estradiol cresc lent, dar constant, pe măsura maturării sexuale și se corelează bine cu vîrsta scheletică, nivelele plasmatice crescute de F.S.H. în perioada pubertară ca și cu evaluarea clinică a dezvoltării pubertare.

Nivelele serice de progesteron nu cresc pînă ce caracterele sexuale sînt bine dezvoltate și sînt consecința eliberării crescute de LH hipofizar în această perioadă.

Estrogenii inhibă obișnuit secreția LH și FSH prin mecanism *feedback* negativ.

*Modificările de la nivelul organelor genitale* sînt consecința modificărilor hormonale legate de maturarea pubertară.

*Apariția ciclicității și a ovulației* constituie un al doilea moment critic al maturării pubertare la sexul feminin și survine, în mod normal, la mijlocul sau în perioada ultimă a pubertății. În perioada postpubertară, prin dezvoltarea în timpul pubertății a unui mecanism *feed-back* pozitiv,

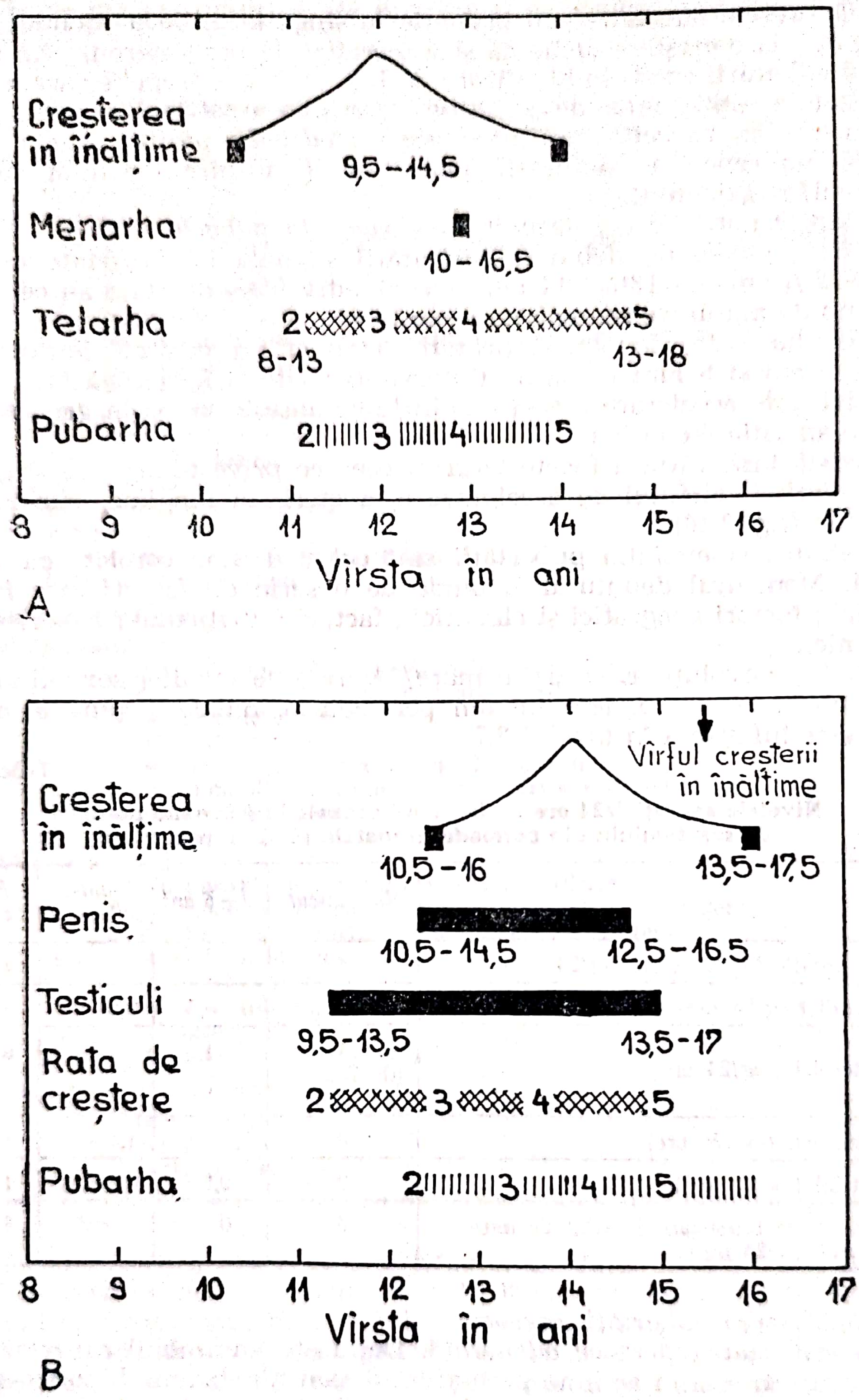


*Fig. 2.16.* A Ordinea și cronologia creșterii în înălțime, menarhei, telarhei, pubarhei la fete.
B. Ordinea și cronologia creșterii în înălțime, a penisului, testiculilor și a pubarhei la băieți.

nivelele crescute de estrogeni prezente în sînge la mijlocul ciclului menstrual duc la o creștere distinctă și a secreției de progesteron, prin intermediul eliberării crescute hipofizare de LH. În etapa prepubertară această capacitate a estrogenilor de a facilita eliberarea hipofizară de LH nu este demonstrabilă, capacitatea pentru acest *feed-back* pozitiv este, de asemenea, un reper al maturării pubertare (instituirea ciclului normal estrogeni/progesteron).

*Etapele normale ale dezvoltării sexuale la pubertate.*

Vîrsta medie de debut a dezvoltării sexuale la pubertate este de $11^{1}/_{2}$—$12^{1}/_{2}$ ani. La $13^{1}/_{2}$—14 ani, aproximativ 95% din fete au cel puțin un semn de maturare sexuală pubertară.

Telarha este, de obicei, primul semn și precede cu aproximativ 2 ani—2 ani și 6 luni menarha (intervalul poate fi însă pînă la 6 ani !).

Vîrful de accelerare a creșterii în lungime este atins, în general înainte de apariția menarhei.

Există însă variații foarte largi în ceea ce privește ordinea și cronologia telarhei, vîrfului de accelerare a creșterii în lungime, pubarhei și menarhei (fig. 2.16).

Debutul și evoluția pubertății sînt cel mai bine corelate cu vîrsta osoasă. Momentul debutului depinde de o serie de factori ca : factori genetici ; factori geografici și climatici ; factori nutriționali ; factori socio-economici.

*Biologic* evoluția excreției urinare/24 ore a hormonilor sexuali la persoane normale de sex feminin din perioada neonatală și pînă la maturitate este înfățișată în tabelul 2.7.

*Tabelul 2.7*

**Nivelele excreției/24 ore de hormoni sexuali la persoane normale de sex feminin din perioada neonatală pînă la maturitate**

| | *Nou-născut* | *1—6 ani* | *7 ani-pubertate* | *Femeie adultă* |
|---|---|---|---|---|
| Excreția totală de estrogeni (μg/24 ore) | 1 | 0,5—1 | 1 —8,5 | 4 —60 |
| Pregnandiol (mg/24 ore) | 0—0,5 | 0—0,5 | 0,2—1 | 0,5— 7 |
| 17-cetosteroizi (mg/24 ore) | 1<br>(0—7 zile : 1—2,5) | 1 | 5 | 6 —15 |
| 17-OH steroizi (mg/24 ore) | 0 | 0,5—3 | 1,5—8 | 3 —12 |
| Pregnantriol (mg/24 ore) | 0 | 0,06 | 0,3—1,5 | 1 — 2 |
| Gonadotrofinele hipofizare (unități de mucoasă uterină/24 ore) | 0 | 0 | <6 | 6 —50 |

*Clasificarea pubertății precoce*

a) *Pubertatea precoce adevărată.* Definește ansamblul cauzelor care conduc la intrarea în acțiune prematură a axei hipotalamo-hipofizo-gonadice și care se caracterizează prin : maturație accelerată izosexuală ; creșterea dimensiunilor și activității gonadelor ; nivele plasmatice crescute de gonadotropine hipofizare ca și de hormoni sexuali ; fertilitate posibilă precoce.

*Circumstanțe etiologice de apariție a pubertății precoce adevărate* (tabelul 2.8.).

*Tabelul 2.8*

**Clasificare etiologică a pubertăților precoce la fetițe**
(după A. M. Bongiovani, modificat)

I. *Pubertatea precoce adevărată*
  a) *Prin leziuni ale S.N.C.*
    — tumori cerebrale: astrocitom, ependimom, gliom optic, teratoame supraselare, neurofibroame
    — tumori pineale
    — hamartoame hipotalamice
    — leziuni cicatriceale postencefalitice, postmeningeoencefalită tuberculoasă
    — scleroza tuberoasă
    — hidrocefalia
  b) *Prin tumori ovariene producătoare de gonadotrofine*
    — corioepiteliom (coriocarcinom)
    — unele teratoame
  c) *Din sindromul Silver*
  d) *Din hipotiroidismul congenital netratat**
  e) *De cauze iatrogene*
    — administrarea de gonadotrofine
  f) *Idiopatică, constituțională*

II. *Pseudopubertatea precoce*
  a) *Izosexuală*
    1. din sindromul McCune—Albright
    2. din tumorile ovariene secretoare de estrogeni:
      ● tumorile granulotecale
      ● teratoamele ovariene
      ● chistele de ovar autonome funcționale
    3. din tumorile corticosuprarenale secretoare de estrogeni
    4. de cauză iatrogenă
      ● administrarea de estrogeni
  b) *Heterosexuală*
    1. din hiperplazia congenitală a suprarenalelor
    2. din tumorile corticosuprarenale secretoare de androgeni
    3. din tumorile ovariene producătoare de androgeni:
      ● arrhenoblastomul
      ● teratoame
      ● tumori de țesut corticosuprarenal dezvoltat ectopic în ovar
    4. iatrogene
      ● administrare de androgeni

III. *Pubertatea precoce parțială*
    — Telarha precoce
    — Adrenarha precoce
    — Pubarha precoce

● *Pubertatea precoce constituțională.* La fete, în 80—90% din cazuri** nu poate fi găsit un factor cauzal. Obișnuit nu are caracter familial Prezumtiv, mecanismul hipotalamic normal care inițiază pubertatea este activat precoce. Întrucît s-au găsit unele anomalii EEG s-a sugerat că la bază ar sta o anomalie cerebrală primară, aspect nedemonstrat însă.

---

* Debutul pubertății este precoce în raport cu vîrsta osoasă întîrziată!

** Pubertatea precoce constituțională este de altfel mai frecventă decît la sexul masculin, unde această categorie se întîlnește doar în circa 50% din cazuri.

*Clinic,* tabloul maturării sexuale este variabil, lent sau rapid, manifestările pot rămîne staționare sau pot chiar regresa, completîndu-se ulterior. Vîrsta de debut poate fi oricare, între 1 an și 8 ani—8 ani și 6 luni.

Primul semn de maturare sexuală este telarha ; pubarha poate apărea simultan sau, mai frecvent, ulterior. Urmează dezvoltarea organelor genitale externe, apariția pilozității axilare și menarha. Ciclurile inițiale sînt anovulatorii (dar fertilitatea este posibilă, uneori, la vîrste surprinzător de mici : 5 ani și 6 luni, conform datelor din literatură !).

Există un avans în ceea ce privește creșterea în lungime și greutate, ca și în ceea ce privește maturația osoasă, față de vîrsta cronologică. Închiderea precoce a epifizelor conduce însă la hipostatură la vîrsta adultă.

Vîrsta dentală și dezvoltarea mentală sînt, de obicei, corelate cu vîrsta cronologică.

Biologic datele se suprapun peste acelea ale pubertății normale (vezi mai sus).

● *Pubertatea precoce adevărată produsă prin leziuni ale SNC.* Conform datelor cunoscute în prezent, debutul precoce al pubertății s-ar datora în aceste cazuri tot activării precoce a mecanismelor hipotalamice, ca urmare a compresiunii sau infiltrării tumorale a zonei hipotalamice. De notat că procesele tumorale pot evolua lent și să nu se însoțească de semne de hipertensiune intracraniană, pubertatea precoce fiind primul semn al tumorii !

În unele cazuri se asociază alte semne ale sindromului hipotalamic : hipertermie ; diabet insipid ; obezitate ; cașexie.

Alteori cauza neurologică a instalării precoce a pubertății este sugerată de prezența unor manifestări ca : întîrzierea mentală și convulsiile recurente.

Leziunile SNC responsabile de instalarea pubertății precoce sînt înfățișate în tabelul 2.8.

● *Pubertatea precoce adevărată* din tumorile ovariene producătoare de gonadotropine.* Se întîlnește în corioepiteliomul (coriocarcinomul) ovarian și în unele teratoame ovariene.

Coriocarcinomul ovarian este foarte malign, semnele de pubertate precoce se însoțesc de cașexie (neoplazică !). În urină se depistează excreție crescută de gonadotropine corionice (testul de sarcină în aceste cazuri este pozitiv !).

● *Pubertatea precoce adevărată din sindromul Silver.* Sindromul Silver asociază hipostatura cu hemi-hipertrofie congenitală. Excreția urinară de gonadotropine este ușor sau moderat crescută. Pubertatea precoce este însă rară.

● *Pubertatea precoce adevărată de cauză iatrogenă* (prin administrarea de gonadotropi). Este o modalitate rară de pubertate precoce adevărată la fetițe.

● *Pubertatea precoce adevărată din hipotiroidismul congenital netratat.* Este de asemenea, rară.

---

* Nu îndeplinește întocmai criteriile pubertății precoce adevărate, în sensul că excreția crescută de hormoni gonadotropi nu se realizează la nivel hipotalamic !

*Tabelul 2.9*

**Explorarea paraclinică a cazurilor de pubertate precoce la fetițe**

1. *Dozări hormonale urinare* — excreția urinară/24 ore de:
    - 17-cetosteroizi ;
    - 17-OH steroizi
    - estrogeni
    - pregnandiol-pregnantriol
    - gonadotropi
2. *Dozări hormonale sanguine* (metode radioimunologice):
    - LRH
    - LH
    - FSH
    - estrogeni
    - progesteron
    - (●) testosteron
    - (●) $T_3$, $T_4$, TSH
3. *Vîrsta osoasă*
4. *Frotiu vaginal, examen citologic pentru depistarea semnelor de impregnare estrogenică*
5. *Explorări neurologice:*
    - EEG
    - Radiografie de craniu
    - (●) Scintigrafie cerebrală
    - (●) Tomografie computerizată axială
    - (●) Pneumoencefalografie
    - (●) Angiografie cerebrală
6. *Examenul organelor pelvine:*
    - Examen ginecologic
    - Tușeu rectal
    - (●) Ginecografie
7. *Examenul abdominal:*
    - Radiografie abdominală simplă
    - (●) Ecografie abdominală
    - (●) Tranzit gastrointestinal
    - (●) Urografie endovenoasă

*Legendă*

(●) Examenele complementare care se practică cu indicații speciale (anumite supoziții etiologice)

*Explorarea paraclinică a cazurilor de pubertate precoce este prezentată în tabelul 2.9.*

*Măsurile terapeutice* în pubertatea precoce adevărată constau în:

— tratament etiologic (îndepărtarea tumorii cauzale, întreruperea administrării de gonadotrofine exogene) ;

— măsuri psihologice pentru copil și familie în formele constituționale (asigurarea că este o afecțiune benignă, că datele prezente arată că intervalul reproductiv este normal și că menopauza apare la vîrste normale etc.) ;

— ferire de abuzul sexual.

Nu există o terapie hormonală sigură în prezent.

b) *Pseudopubertatea precoce.* Apariția precoce a semnelor de maturare sexuală nu este legată în această formă de mecanismul hormonal normal al pubertății, ci de existența unor tumori funcționale care secretă estrogeni sau androgeni.

Caracteristicile acestei forme sînt : apariția doar a unora din caracterele sexuale secundare și nu a tabloului complet al maturării pubertare ; nu există semne paraclinice de activare normală a axului hipotalamo-hipofizar (mai degrabă supresia secreției de gonadotropi hipofizari prin nivelele plasmatice crescute de hormoni sexuali !) ; gonadele nu se maturează în ceea ce privește dimensiunile sau caracteristicile funcționale ; caracterele sexuale secundare pot fi izosexuale sau heterosexuale (virilizare).

*Clasificarea etiologică a pseudopubertății precoce* este înfățișată în tabelul 2.8.

### 1. *Pseudopubertatea precoce izosexuală*

- *din sindromul Mc Cune-Albright*

Constă în asocierea : displazie fibroasă poliostotică și pigmentare anormală („în aspect de hartă geografică"). Manifestările de pseudopubertate precoce izosexuală ar fi legate de hiperfuncția autonomă a organelor endocrine țintă (chiste funcționale ovariene ; de altfel în acest sindrom se asociază și alte semne de hiperfuncție endocrină autonomă periferică : hipertiroidism, sindrom Cushing). Nivelele de gonadotropi hipofizari sînt mai degrabă scăzute (deprimate prin *feed-back* negativ). Ablația chistelor ovariene duce la regresia semnelor de pubertate precoce.

- *din tumorile ovariene secretante de estrogeni*

Manifestările de pseudopubertate precoce izosexuală apar în : tumorile granulotecale, teratoamele ovariene, chistele de ovar autonome funcționale (vezi capitolul respectiv).

- *din tumorile corticosuprarenaliene secretoare de estrogeni*

Sînt cauze rare de pseudopubertate precoce izosexuală.

- *de cauză iatrogenă*

Se produce în cazul administrării de estrogeni ca stilbestrolul și derivații săi. Se remarcă o colorație intensă, brună, a areolei mamare care nu se vede, obișnuit, în pubertatea precoce de cauze endogene. Manifestările sînt regresive la întreruperea medicației.

### 2. *Pseudopubertatea precoce heterosexuală*

- *din hiperplazia congenitală a suprarenalelor*
- *din tumorile corticosuprarenaliene secretante de androgeni*
- *din tumorile ovariene producătoare de androgeni* (teratoame, arrhenoblastom, țesut corticosuprarenal dezvoltat ectopic în ovar)
- *iatrogene* (administrare de androgeni)

Semnele clinice constau în apariția manifestărilor de virilizare : pilozitate accentuată pubiană de tip masculin, pilozitate accentuată axilară și facială, dezvoltarea în exces a musculaturii, îngroșarea vocii. Hipertrofia clitoridiană este de regulă ; în cazurile care sînt urmarea unei hiperplazii congenitale a suprarenalelor se asociază dehiscența mai mult sau mai puțin marcată a sinusului urogenital.

Semnele de virilizare pot fi regresive la îndepărtarea tumorii cauzale sau la întreruperea administrării de androgeni exogeni.

c) *Pubertatea precoce parțială.* Constă în apariția de manifestări izolate de dezvoltare sexuală precoce. Cel mai frecvent este vorba de dezvoltarea glandei mamare sau accentuarea pilozității pubiene.

- *Telarha precoce.* Obișnuit se manifestă între 1 și 3 ani. Manifestările pot interesa una sau ambele glande mamare, din care una mai accentuat. Dezvoltarea glandei mamare poate fi progresivă, staționară sau regresivă. Cel mai adesea telarha precoce este benignă : creșterea taliei și maturația osoasă sînt normale ; celelalte semne de pubertate apar la vîrstă normală ; testele obișnuit practicate pentru funcția estrogenică sînt normale : frotiul vaginal este normal pentru vîrstă (fără semne de cornificare epitelială), nivelele plasmatice de estradiol și eliminările urinare sînt normale sau, uneori, ușor crescute.

Se crede că telarha precoce este produsă de secreția — tranzitorie uneori — de mici cantități de estrogeni de către ovare.

Necesită măsuri psihologice (îndeosebi asigurarea familiei că este benignă), dar și supraveghere îndelungată (poate fi uneori semn de pubertate precoce sau pseudopubertate precoce).

- *Adrenarha precoce.* Constă în dezvoltarea precoce a părului pubian și axilar, fără alte semne de maturare pubertară. Este mai rară la fetițe. Pilozitatea apare mai întîi în regiunea labiilor mari, apoi pubian și, în final, axilar. De obicei talia este mai crescută, iar vîrsta osoasă este în avans cu 1—4 ani față de vîrsta cronologică. 17-cetosteroizii urinari sînt ușor crescuți, nivelul gonadotropinelor plasmatice este normal.

Este rezultatul activării premature a cortexului suprarenal, cu secreție de androgeni mai înainte ca mecanismele gonadotrofe pituitare să fie activate de către hipotalamus.

Necesită supraveghere, pentru a putea diferenția adrenarha precoce (în general benignă) de pseudopubertatea precoce heterosexuală (prin tumori adrenocorticale, tumori ovariene secretorii de androgeni sau hiperplazia suprarenalelor).

- *Pubarha prematură.* Constituie dezvoltarea prematură a pilozității pubiene, fără alte semne detectabile de hiperandrogenism. Este benignă și se crede, în prezent, că se datorește sensibilității anormale a foliculului pilos pubian față de nivelele normale de androgeni endogeni.

### 2.4.4.2. ÎNTÎRZIEREA MENARHEI

Se definește prin neapariția menarhei peste vîrsta de 16 ani.

*Factorii de care depinde instalarea menstruației și desfășurarea normală a ciclului menstrual* sînt : integritatea hipotalamusului și influențele normale ale centrilor superiori de la nivelul SNC ; integritatea hipofizei anterioare ; integritatea anatomică și funcțională a gonadei feminine ; uterul (receptorul hormonal, organul țintă periferic).

Acțiunea hipotalamusului stă la baza inițierii menstruației, ca și a maturării complete a ciclului ovulator.

Vîrsta medie normală pentru menarhă este de $12^1/_2$ ani cu un interval de variație cuprins între 9—16 ani. Diferențele normale privind vîrsta de apariție a primei menstruații sînt legate de : starea generală de nutriție și de sănătate ; ereditate ; mediu geografic și climă ; dezvoltarea psihosocială.

Complexitatea proceselor implicate în atingerea maturației sexuale complete la sexul feminin sînt la baza neregularităților de ciclu menstrual, frecvente în primii ani postmenarhali.

*Etiologia întîrzierii menarhei* este prezentată în tabelul 2.10.

*Tabelul 2.10*

**Etiologia întîrzierii menarhei**

1. *Cauze genetice :*
   - — disgeneziile gonadice
   - — sindromul XXX
   - — anomaliile izocromozomiale
   - — sindromul de testicul feminizant
   - — hermafroditismul adevărat
2. *Anomalii endocrine :*
   - — hipotiroidismul
   - — insuficiența hipofizară (specifică sau panhipopituitarismul)
   - — insuficiența ovariană
3. *Cauze organice ce țin de :*
   - *ovar :* ovarele polichistice (sindromul Stein-Leventhal)
   - *uter :* — infantilismul uterin
     - — sinechiile uterine primitive
4. *Cauze funcționale — boli sistemice și metabolice :*
   - — obezitatea
   - — malnutriția
   - — bolile psihice

*Anomaliile genetice* sînt responsabile pentru aproximativ 40% din amenoreele primare la fete. Cariotipul normal 46 XX este necesar pentru dezvoltarea normală a gonadelor feminine. În viața intrauterină secreția gonadelor fetale este responsabilă de diferențierea și dezvoltarea sistemului genital de producerea *fenotipului feminin genital.* De notat însă că diferențierea tinde să se producă totdeauna pe linie feminină, în absența gonadei masculine ; testiculul embrionar este unica sursă a unui organizator nesteroidal care suprimă sistemul müllerian. În consecință : gonada fetală feminină (ovarul) ; absența gonadelor (sindromul Turner) ; testiculul embrionar deficient în producerea organizatorului nesteroidal (pseudohermafroditismul masculin) se traduc prin fenotip genital feminin.

Dezvoltarea anormală a gonadelor fetale din anomaliile genetice este responsabilă de întîrzierea menarhei.

Cu excepția *cauzelor funcționale,* legate de boli sistemice și metabolice ca : obezitatea, malnutriția, bolile psihice, *anomaliile endocrine* și *cauzele organice ce țin de ovar și uter* sînt relativ rar întîlnite în etiologia întîrzierii menarhei.

*Explorările pentru diagnosticul etiologic* sînt prezentate în tabelul 2.11.

Tratamentul constă în hormonoterapie (terapie de substituție) și se face sub controlul specialistului endocrinolog.

*Tabelul 2.11*

**Explorări diagnostice în întîrzierea menarhei**

1. Explorări specifice pentru excluderea bolilor sistemice și metabolice (obezitatea, malnutriția, bolile psihice)
2. Frotiu din raclatul mucoasei bucale pentru stabilirea sexului genetic (testul Barr)
3. Cariotip
4. Explorări endocrine :
   - — excreția urinară/24 ore a hormonilor sexuali ;
   - — dozări ale nivelelor plasmatice de : FSH, LH, LRH, estradiol, testosteron prin metode radioimunologice

5. Examen al organelor pelvine:
   - tușeu rectal;
   - explorare vaginală și cervicală;
   - frotiu vaginal.

### 2.4.4.3. SÎNGERĂRILE MENSTRUALE DISFUNCȚIONALE

Se caracterizează *clinic* prin prezența sîngerărilor menstruale neregulate, prelungite sau excesive. Sînt datorite dezechilibrului secreției hormonale care controlează în mod normal menstruația și variabilității de răspuns a organelor țintă la adolescente. Inițial, cu rare excepții, ciclurile sînt anovulatorii. Axa hipotalamo-pituitaro-gonado-uterină poate necesita, pentru maturare funcțională, intervale între cîteva luni și 5 ani! În primele 6 luni după menarhă, ovulația se înregistrează doar la aproximativ 3% din fete și doar la 18% la finele primului an de la declanșarea menstruației. Ciclurile anovulatorii sînt considerate fiziologice în primii 1—3 ani după menarhă, indiferent de vîrstă (constituie perioada de relativă infertilitate).

*Cauzele sîngerării menstruale disfuncționale:*

— marea majoritate a cazurilor sînt date de cauze funcționale, autolimitate (prin dezechilibrul secrețiilor hormonale);

— un procentaj redus de cazuri este datorat hipotiroidismului (aproximativ 5%);

— cauze mai rare sînt: cauzele hematologice (purpura trombocitopenică idiopatică, trombocitopeniile din malignitățile hematologice) și unele cauze locale (inflamațiile, sarcina etc.).

*Explorările* necesare se reduc, cel mai adesea, la examenul fizic general și examenul genital.

*Tratamentul:*

- în formele secundare, tratamentul etiologic (tratamentul substitutiv al hipotiroidismului, tratamentul inflamațiilor genitale etc.) conduce la dispariția sîngerărilor menstruale disfuncționale;
- în formele funcționale: supraveghere; dietă bogată în proteine; suplimentare vitaminică și a aportului de fier; tratamentul anemiei hipocrome hiposideremice prin pierderi menstruale crescute.

Dacă măsurile anterioare nu dau rezultate satisfăcătoare, este indicat tratamentul hormonal cu agenți progestativi: medroxiprogesteron acetat, 5 mg/zi, în ultimele 5—7 zile ale ciclului menstrual.

Medicamentul induce modificări secretorii ale endometrului, ce au ca rezultat un răspuns mai fiziologic la întreruperea suportului hormonal în perioada premenstruală, normalizînd sîngerarea menstruală.

Administrarea de medroxiprogesteron acetat se practică în 3 cicluri succesive.

Momentul administrării este foarte important: precoce inhibă ovulația și întîrzie apariția menstrelor; administrat în condițiile maturației complete, medicamentul induce ciclurile ovulatorii, conducînd la corectarea disfuncției menstruale.

*Sîngerările menstruale severe* (constituind o minoritate) beneficiază de administrarea de medroxiprogesteron acetat în doze mari : 10—30 mg la fiecare 6 ore pînă ce sîngerarea încetează. În caz contrar este indicată dilatația cervicală și chiuretajul uterin terapeutic.

#### 2.4.4.4. DISMENOREEA

Se manifestă *clinic* prin :

— dureri abdominale colicative, dureri lombare, dureri în membrele inferioare, suficient de severe ca să interfere cu activitatea normală a fetei postpubere (altfel sînt considerate ca fiziologice, extrem de frecvent întîlnite în asociere cu menstruația normală) ;

— uneori prezența de simptome generale ca : greață, vărsături, sincopă.

*Cauzele* sînt : primare (dismenoreea primară) ; secundare (dismenoreile secundare, organice), ca de exemplu : endometrioza, infecțiile și inflamațiile pelvine, malformațiile locale etc.

În dismenoreea primară, cea mai frecventă în practică, sînt implicate patogenic prostaglandinele, care ar putea contribui nu numai la producerea simptomelor locale, ci și a simptomelor sistemice : greață, vărsături, sincopă, care apar în dismenoreile severe. Endometrul produce atît PGE$_2$ cît și PGF$_{2\alpha}$. Nivelul PGF$_{2\alpha}$ crește semnificativ în a 2-a jumătate a ciclului ovulator, dar nu și în ciclurile anovulatorii (acestea sînt, de altfel, rar asociate cu menstruații dureroase).

Experimental, administrarea la femeile adulte normale de PGF$_{2\alpha}$ induce crampe menstruale și contracții uterine intense. Greața, vărsăturile și sincopa sînt efecte sistemice obișnuite ale prostaglandinelor.

PGF$_{2\alpha}$ ar putea induce dismenoreea prin vasospasm, hipertonie și ischemia miometrului.

*Tratamentul* vizează :

- corectarea cauzelor organice prin măsuri specifice în dismenoreile secundare ;
- în formele primare utilizarea :

— medicației supresoare a ovulației : progestative de sinteză, contraceptive. Ele controlează dismenoreea, dar nu sînt totdeauna indicate în pediatrie ;

— inhibitorilor prostaglandin-sintetazei (aspirina, indometacina) care sînt uneori eficiente, dar nu totdeauna (nu blochează activitatea PGF$_{2\alpha}$ produse premenstrual !).

Efectele terapeutice prezumtiv cele mai bune le-ar avea agenții care blochează atît sinteza, cît și acțiunile prostaglandinelor, ca de exemplu compușii acidului flufenamic, în prezent în experimentare.

### 2.4.5. VIOLUL

Termenul definește practicarea actului sexual fără consimțămîntul victimei și constituie o importantă problemă medico-socială și medico-legală.

Pentru victimă urmările violului sînt : o perioadă de criză psihică (dezorganizare psihică inițial, urmată de o fază mai mult sau mai puțin rapidă de reorganizare) ; o traumă psihică, de durată uneori ; deseori traume fizice asociate violenței.

*Explorarea cazurilor* este înfățișată în tabelul 2.12.

*Tabelul 2.12*

**Explorări diagnostice în cazurile de viol**

---

1. *Examen clinic complet*, cu consemnarea amănunțită a semnelor de violență (eventual fotografii-document).

   *N.B.* Constituie document medico-legal !

2. *Examen local genital* (cu descrierea leziunilor, eventual fotografii-document).
   *N.B.* Constituie document-legal !

3. *Frotiu vaginal* (fornix) *și vulvar :*
   - preparate umede pentru examen imediat între lamă și lamelă pentru prezența spermatozoizilor mobili ;
   - preparate pentru ·
     - — fosfataza acidă ;
     - — teste de precipitare față de sperma umană și sînge ;
     - — antigenele de grup spermatice.

4. *Frotiu din secreția cervicală* (și rectală uneori) pentru infecția gonococică.

5. *Reacțiile serologice pentru lues* (inițial și repetat la 6 luni).

---

*Măsurile medicale* constau în : sprijin psihologic acordat victimei și familiei (uneori este necesar să fie de lungă durată !) ; tratamentul problemelor fizice și psihice imediate ; prevenirea bolilor venerice : pentru infecția gonococică este indicată administrarea de 1 g probenecid p.o., urmată de injectarea i.m. de penicilină G cristalină 4 800 000 u.i., în priză unică (de obicei în 2 serii). Pentru cazurile de alergie la penicilină se poate folosi spectinomicina 4 g i.m. Sînt necesare culturi de control înaintea tratamentului și peste 3 săptămîni de la externarea sa ; prevenirea riscului sarcinii (pot fi necesare măsuri contraceptive).

### 2.4.6. SARCINA LA ADOLESCENTE

În alte țări (exemplu S.U.A.) constituie o problemă medico-socială de actualitate. Evoluția sarcinii și nașterii la adolescente este grevată de numeroși factori de risc : luarea în evidență tardivă, în general, a sarcinii, ceea ce face să nu poată fi corectate corespunzător deficiențele nutriționale, anemia feriprivă, patologia preexistentă sau concomitentă sarcinii ; incidența crescută a unor complicații *intrapartum* ca preeclampsia și eclampsia, legate de îngrijirea și urmărirea prenatală inadecvată și de deficiențele nutriționale preexistente ; frecvență crescută a nașterilor premature ; întreruperea educației și formării profesionale a mamei ; tendință crescută de repetare a sarcinilor la adolescente ; procentaj crescut de copii nedoriți și neglijați, tentative de abandon, de pruncucidere etc.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BETTEX M., KUFFER F., SCHÄRLI A. — „Précis de chirurgie infantile“, Hans Huber, Berne-Stuttgart-Vienne, 1977, p. 271—280.
2. BONGIOVANI A. M. — Cap. 18.30 : “Disorders of the gonad” în Vaughan, McKay, Behrman : “Nelson Textbook of Pediatrics”, ediția a 11-a, W. B. Saunders Co., 1979, p. 1 681—1 701.
3. BROOK C. G. D. — Cap. 8 : “Puberty” in “Practical Peadiatric Endocrinology”, Academic Press, London, 1978, p. 114—130.
4. CARRINGTON E. — Cap. 19 : “Pediatric Gynecology” în Vaughan, McKay, Behrman : “Nelson Textbook of Pediatrics”, ed. a 11-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1979, p. 1 705—1 712.
5. HELGE H. — Frühreife, *Mschr. Kinderheilk.*, 1973, 121 : 636.
6. JOHNSTON J. H. — Cap. 34 : “The female genital tract”, în Williams D. I. : “Paediatric Urology”, Butterworths, London, 1968, p. 475—485.
7. NEWNS G. H. — Cap. 36 : “Sexual precocity” în Williams D. I. “Paediatric Urology”, Butterworths, London, 1968, p. 521—524.
8. STOICA T. — Pubertatea normală și patologică, Ed. medicală, București, 1982.

## 2.5. PATOLOGIA ORGANELOR GENITALE COMUNĂ AMBELOR SEXE

### 2.5.1. EPISPADIASUL

Anomalia constă în deschiderea anormală (posterioară) a uretrei și este consecința unui deficit de dezvoltare — mai mult sau mai puțin întins — al peretelui dorsal al uretrei. Este rară și atinge preferențial sexul masculin (4—5/1). Este o anomalie gravă, complicîndu-se frecvent cu incontinență urinară.

*Clinic,* manifestările locale sînt diferite, în funcție de sexul copilului și sînt, în general, recunoscute de la naștere.

#### 2.5.1.1. LA SEXUL MASCULIN

- *Epispadiasul penopubian.* Este cea mai frecventă și cea mai gravă varietate anatomică. Constă din prezența unei dehiscențe mediane suprapubiene, ogivale, care se continuă cu un șanț tapisat cu mucoasă uretrală și întins pe fața dorsală a penisului și glandului. La nivelul infundibulului uretral subpubian se poate observa *veru montanum* prostatic. Incontinența urinară totală este constantă.

- *Epispadiasul penian.* Meatul uretral este situat ectopic, pe fața dorsală a penisului și este urmat de un șanț profund, acoperit cu mucoasă uretrală, continuat pe fața dorsală a corpilor cavernoși și glandului. Se asociază un preputi incomplet, situat pe fața inferioară a șanțului balanopenian.

- *Epispadiasul balanic.* Este cel mai rar. Meatul uretral este larg deschis pe fața dorsală a șanțului balano-penian și continuat printr-o profundă crestătură a glandului. Preputul este complet și maschează malformația.

Indiferent de varietatea anatomică, structurile erectile ale penisului sînt normale, dar penisul este frecvent malformat : scurt, gros, înfundat sub simfiza peniană și placat pe peretele abdominal ; malformația peniană este cu atît mai gravă cu cît deschiderea uretrală este mai posterioară. Erecția este posibilă, dar exagerează deformația peniană.

### 2.5.1.2. LA SEXUL FEMININ

Anomalia este totdeauna mai discretă și necesită pentru recunoaștere un examen local atent. Clitorisul este dedublat. Orificiul meatal este infundibuliform, uretra este foarte scurtă. Orificiul vaginal este intact. Incontinența urinară complică foarte frecvent epispadiasul la fetițe și, de multe ori, ea este aceea care duce la descoperirea anomaliei.

*Examene paraclinice :* a) radiografia de bazin arată constant o dehiscență pubiană ; b) urografia evidențiază frecvent căi superioare urinare intacte, dar, în epispadiasul posterior la băieți vezica este frecvent mică, cu colul beant, refluxul vezicoureteral este constant.

*Tratamentul* este chirurgical și în funcție de tipul anatomic de epispadias : • la băieți, în absența incontinenței se practică reconstrucția canalului uretral și a penisului, operație indicată la vîrsta de 6—7 ani ; • la fetițele și băieții la care epispadiasul este asociat cu incontinență, intervenția se practică în mai mulți timpi : corecția incontinenței ; reimplantare ureterovezicală ; refacerea chirurgicală a uretrei.

Intervențiile se planifică la vîrsta de 8—10 ani.

*Evoluția și prognosticul* sînt, în general, severe. Eșecurile și complicațiile postoperatorii sînt frecvente. Chiar cînd corijarea este realizată în cele mai bune condiții, malformațiile posterioare la băieți conduc la deficite de conformație peniană care împietează viața sexuală. La fetițe prognosticul este mai bun.

## 2.5.2. HIPOSPADIASUL

### 2.5.2.1. LA BĂIEȚI

Se definește prin deschiderea ectopică a meatului uretral, pe fața ventrală a penisului, în direcția perineului. Frecvența anomaliei este apreciată la 3—5 cazuri/1 500 nou-născuți vii. Majoritatea cazurilor sînt sporadice, cazurile familiale sînt mai rare și nu au un mod de transmisie genetică clar. Formele familiale sau cele în context malformativ se crede că se datoresc unei perturbări a secreției androgenice în perioada intrauterină : insuficiența acțiunii androgenilor pe organele genitale externe ar impieta dezvoltarea acestora. Se întîlnește în sidroame malformative și genetice ca : sindromul Smith-Lemli-Opitz, sindromul Opitz, deleția brațului scurt al cromozomilor 4 și 21. În formele familiale riscul de diseminare a malformației la descendenți este apreciat la 1/10.

*Clinic,* anomalia este recunoscută prin examen local de la naștere.

• *Hipospadiasul anterior.* Deschiderea ectopică a orificiului meatal este situată pe linia mediană, într-un punct între jumătatea penisului și foseta naviculară, pe fața anterioară. Uneori se depistează 2 orificii : cel posterior este activ, iar cel anterior, normal situat, corespunde unui fragment de uretră oarbă, întinsă pe o lungime de cîțiva centimetri. Aproximativ 80% din cazuri sînt hipospadiasuri anterioare.

- *Hipospadias posterior*. Deschiderea ectopică este situată în jumătatea posterioară a penisului, inclusiv scrotal și perineal. Varietatea reprezintă cca 20% din totalul formelor observate la băieți. În 70% se asociază cu curbura posterioară a penisului, condiționată de existența unei coarde fibroase între meatul hipospad și foseta naviculară sau șanțul balanoprepuțial.

Alte malformații asociate :

- *în formele anterioare predomină inserția prepuțului pe fața dorsală a șanțului balanic ;*
- în formele posterioare se asociază frecvent :

— *acoperirea penisului de către repliurile scrotale* care ascensionează, perturbă estetica dar nu este esențială funcțional. În formele posterioare este constant asociată cu incurbarea inferioară a penisului și este majoră. Cazurile extreme de hipospadias posterior sînt denumite și *„vulviforme“ :* bureletele genitale sînt separate ventral și se reunesc deasupra rădăcinii penisului, care este încurbat ca un clitoris. Meatul ectopic este descoperit numai prin ridicarea mugurelui genital. În aceste cazuri sexul genetic trebuie confirmat prin testul Barr și studiul cromozomial. Necesită și explorarea uretrei, asociindu-se frecvent cu diverticul utricular. Diagnosticul diferențial este dificil uneori cu sindroamele adrenogenitale și cu pseudohermafroditismul și se face pe :

a) studiul eliminării anormale urinare a 17-cetosteroizilor ;

b) endoscopie uretrală și genitală, cisto-uretrografie micțională ;

c) laparotomie exploratorie (în cazurile asociate cu ectopie testiculară) ;

— *palmura penisului* — existența unui pliu cutanat întins între rădăcina penisului și scrot ;

— *torsiunea laterală a penisului* (ultimele două malformații au doar consecințe estetice) ;

— în 10—20% din hipospadiasurile posterioare se asociază *ectopia testiculară* și, eventual, *hernia inghinală ;*

— *malformațiile urinare* par să fie mai frecvente decît la populația generală (se întîlnesc în 47% din cazuri), de aceea urografia și uretrocistografia micțională trebuie să facă parte din planul de explorări de rutină a acestor cazuri.

### 2.5.2.2. LA FETIȚE

Hipospadiasul este relativ frecvent, dar lipsit de consecințe patologice deosebite. Adesea dificultățile de cateterism (cu ocazia recoltărilor) depistează situația anormal de înaltă pe peretele vaginal anterior al meatului uretral. Rareori coexistă stenoză meatală. Uretra este scurtă, dar continența nu este interesată. Uneori poate fi doar un element al unei malformații regionale mai complexe, care se datorește unui defect în dezvoltarea sinusului urogenital la embrionul de sex feminin.

### 2.5.2.3. TRATAMENTUL

Tratamentul este diferit, în funcție de sex și varietatea anatomică de hipospadias :

- în hipospadiasul balanic, cu meat lung și cu penis drept, tratamentul chirurgical — cu excepția rezecției prepuțului malformat — nu este necesar ;

- dacă deschiderea ectopică este situată în șanțul peno-balanic sau în porțiunea anterioară a penisului, nu jenează micțiunea în ortostatism. Dacă penisul nu este incurbat, la pubertate se indică deplasarea orificiului uretral în vîrful glandului. În caz de stenoză meatală asociată, meatotomia se va practica cît mai devreme ;

- în hipospadiasul posterior, asociat cu incurbarea penisului și înfundarea penisului, intervenția va fi planificată pentru mai mulți timpi ;

— la 2 ani : rezecția bridei ventrale și rezolvarea înfundării penisului, ceea ce permite dezvoltarea sa armonioasă ulterioară ;

— la 5—6 ani se indică — în timpi succesivi — ascensiunea chirurgicală a meatului pînă în regiunea mijlocie a penisului, pentru a permite micțiunea în ortostatism ;

— după dezvoltarea completă a penisului, meatul e ridicat în vîrful glandului ;

- probleme foarte dificile sînt puse de hipospadiasul vulviform. Înainte de planificarea intervenției este important de a se ști încă din perioada neonatală dacă mugurele genital se va putea dezvolta ulterior sau nu. Pentru aceasta poate fi folosită o pomadă locală cu testosteron timp de 3—6 săptămîni sau injectarea de gonadotropină corionică umană. În cazul unui efect pozitiv se poate spera că tratamentul chirurgical va duce la rezolvarea malformației. În caz contrar se pune problema schimbării sexului copilului ;

- la fetițe, tratamentul chirurgical nu este, în general, necesar exceptînd cazurile complicate cu stenoza meatală, care se rezolvă prin dilatație sau meatotomie.

## 2.5.3. PUBERTATEA ÎNTÎRZIATĂ (TARDIVĂ)

Pubertatea întîrziată se definește prin absența dezvoltării caracterelor sexuale primare și secundare, în condițiile în care vîrsta osoasă este corespunzătoare pentru un debut pubertar (absența creșterii de volum a testiculelor și a primelor modificări ale organelor genitale externe la pubertate pentru băieții în vîrstă de 15—18 ani, absența talarhei — dezvoltarea mameloanelor și lărgirea areolei mamare — la fetele în vîrstă de 14—17 ani).

Lipsa dezvoltării caracterelor sexuale primare și secundare după vîrsta de 17 ani la fete — respectiv 18 ani la băieți — este denumită infantilism genital (3).

### 2.5.3.1. CRITERII DE DIAGNOSTIC

a) *Criterii clinice :*

— la sexul masculin : • prezența unor testicule de aspect infantil (volumul apreciat la orhidometru $\leq 5$ cm$^3$) ; • penisul nedezvoltat $< 5$ cm lungime ; • scrot nedezvoltat, neplicaturat, absența pigmentării tegumentelor scrotale ; • absența palpării prostatei la tușeul rectal ;

— la sexul feminin : • lipsa dezvoltării mamelonare și a lărgirii areolei mamare ; • vulvă de aspect infantil, mucoasa vaginală de tip nesecretor ; • uter infantil (apreciat prin tușeul rectal).

*La ambele sexe* se constată absența saltului de creștere prepubertar, ceea ce conduce la *hipostatură,* dar cu dezvoltare corporală armonică.

b) *Criterii paraclinice (comune ambelor sexe) :*

• nivel foarte scăzut sau absența gonadotrofinelor urinare ;

• scăderea producției de hormoni sexuali (testosteron plasmatic și eliminări urinare de 17-CS totali scăzute la sexul masculin ; estradiol plasmatic și eliminări urinare de estrogeni scăzute și frotiul citohormonal vaginal care arată absența impregnării estrogenice la sexul feminin.

### 2.5.3.2. ETIOLOGIE ȘI VARIANTE ETIOLOGICE

Sînt descrise următoarele forme etiologice ale pubertății întîrziate :

A. *Forma familială.* Este mai frecventă la sexul masculin. Anamnestic sînt cazuri similare în familie. Vîrsta osoasă tinde să fie întîrziată, apropiată de vîrsta corespunzătoare taliei. Este prezentă hipostatura cu dezvoltare armonioasă. Gonadotrofinele urinare sînt scăzute mult sau absente. În evoluție, pubertatea normală se instalează spontan la 18—20 de ani, această formă avînd un prognostic favorabil. Patogenic, s-a emis ipoteza unei întîrzieri a maturației gonadostatului, datorită unei insuficiențe secretorii a factorului hipotalamic de eliberare a gonadotropilor (Gn-RH, Laron).

B. *Forme în cadrul întîrzierii generale de creștere și dezvoltare la pubertate.* Sînt întîlnite în malnutriție, maladiile congenitale de cord — în special acelea cu hipertensiune pulmonară —, diabetul zaharat juvenil, infecțiile cronice, nefropatiile cronice, anemiile hemolitice cronice, encefalopatiile cronice infantile etc. Evoluția și prognosticul acestora este dependent de afecțiunea cauzală.

C. *Forme de pubertate întîrziată de cauze endocrine :*

a) *Formele hipotalamohipofizare.* Se datoresc unei perturbări în eliberarea Gn-RH, cu producere insuficientă secundară de gonadotrofine. Diagnosticul pozitiv se stabilește prin *testul la clonifen* (substanță ce favorizează eliberarea Gn-RH). După administrarea clonifenului se observă o creștere netă a secreției de hormon luteinizant (LH) și moderată a FSH (hormonul foliculostimulant). De asemenea, administrarea LRH (factorul de eliberare a hormonului luteinizant) conduce la rezultate similare în ceea ce privește rata secreției de hormoni gonadotropi. Prognosticul acestei forme este bun.

b) *Formele hipofizare.* Sînt expresia perturbării secreției hormonilor gonadotropi hipofizari, deși stimulul reprezentat de factorul de eliberare hipofizar este adecvat. Testul la clonifen, ca și administrarea de LRH, duc la creșteri foarte slabe a nivelului LH și nedecelabile de FSH în raport cu nivelele bazale. Prognosticul este rezervat.

#### 2.5.3.3. TRATAMENT

Este în raport cu varietatea etiologică. Formele familiale necesită terapie. Formele secundare întîrzierii maturației generale la pubertate beneficiază de tratament cauzal.

În formele hipotalamohipofizare s-a încercat administrarea factorului de eliberare, cu rezultate bune.

Forma hipofizară necesită administrarea de hormoni gonadotropi (HCG* : 5 000—15 000 u./săptămînă și HMG** în doze de 75—150 u.i./3 ori pe săptămînă, în cure de 6—8 săptămîni), cu rezultate terapeutice mai puțin favorabile.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BETTEX M., KUFFER F., SCHÄRLI A. — „Précis de chirurgie infantile", Hans Huber, Berne-Stuttgart-Vienne, 1977, p. 266—271.
2. ECKSTEIN H. B. — cap. 21 : "Penile disorders : hypospadias", în : Williams D. I. "Paediatric Urology", Butterworths, London, 1968, p. 310—322.
3. STOICA T. — „Pubertatea normală și patologică", Editura Medicală, București, 1982, p. 110—112.
4. VEREANU D., SOCOLESCU M. și colab. — „Curs de chirurgie pediatrică", Litografia I.M.F., București, 1980, p. 143—145.
5. WILLIAMS D. I. — cap. 20 : "Epispadias and exstrophy", în Williams D. I. "Paediatric Urology", Butterworths, London, 1968, p. 295—309.

## 2.6. HERMAFRODITISMUL

Termenul definește discrepanța dintre aspectul fenotipic al gonadelor — pe de o parte — și morfologia organelor genitale interne și externe și tipul celorlalte caractere sexuale secundare pe de altă parte.

### 2.6.1. DATE PRIVIND DIFERENȚIEREA SEXUALĂ NORMALĂ

#### 2.6.1.1. LA SEXUL MASCULIN

Diferențierea sexuală este un proces complicat și implică intervenția următorilor factori :

A. *În etapa embrionară :*

a) *Factorii genetici.* Diferențierea gonadei masculine este controlată de cromozomul Y (excepție fac indivizii cu fenotip masculin și cariotip

---

* HCG = hormon gonadotrop corionic uman.

** HMG = gonadotrop uman de menopauză.

46 XX, ca și hermafrodiții adevărați, cu cariotip 46 XX, care au translocația genelor determinînd sexul masculin pe cromozomii X sau pe autosomii paterni). Genele care determină diferențierea masculină se găsesc pe brațul scurt al cromozomului Y (deleția brațului scurt al cromozomului Y conduce la fenotip feminin, cu rudimente ovariene nefuncționale). Prezența genelor care determină diferențierea masculină este însoțită de existența unui antigen de suprafață detectabil în ser (antigenul H-Y). Cromozomul Y determină sexul masculin prin diferențierea gonadei primare indiferente ca gonadă masculină (testicul), fenomen care se inițiază în săptămîna a 5-a — a 6-a de viață intrauterină. Rezultă că pentru diferențierea normală masculină este necesar complementul cromozomic sexual XY.

b) *Funcția hormonală în perioada fetală a gonadei masculine.* La fătul de sex masculin, odată diferențiat testiculul, el începe să producă hormoni, masculinizarea organelor genitale inițiindu-se la aproximativ 8 săptămîni de viață intrauterină. Perioada de masculinizare se întinde din săptămîna a 8-a pînă în săptămîna a 12-a de viață intrauterină.

În această perioadă, testiculul fetal secretă doi hormoni :

α) *testosteronul.* Secreția de testosteron se inițiază probabil sub acțiunea hormonului gonadotrop corionic. Biosinteza testosteronului și posibilitățile de perturbare a acesteia prin erori congenitale de metabolism sînt înfățișate în fig. 2.17 (vezi și fig. 2.19). La nivelul receptorilor periferici, testosteronul este transformat de către o reductază specifică în metabolitul 5 α-dihidrotestosteron, și el activ. Există dovezi clare că pentru diferențierea normală masculină sînt necesari ambii derivați :

— testosteronul inițiază virilizarea canalului wolffian spre epididim, vas deferent, vezicule seminale ;

— 5 α-dihidrotestosteronul are sub dependența sa virilizarea sinusului urogenital și a organelor genitale externe ;

β) *hormonul anti-müllerian.* Acesta este o proteină cu greutate moleculară mare, produsă de celulele Sertoli. Deși el acționează doar pe parcursul unei scurte perioade critice, este secretat pornind de la un moment imediat următor diferențierii testiculare și pînă în perioada neonatală. El este responsabil de regresiunea mülleriană (derivatele canalului Müller sînt, la sexul feminin, trompele uterine, uterul, colul uterin).

c) Cel puțin *pentru acțiunea virilizantă a testosteronului* este necesar un *receptor funcțional androgenic* la nivel periferic, controlat de o genă X-linkată. Absența sa nu face posibilă realizarea unui fenotip masculin complet, chiar în prezența unei secreții normale testiculare în viața intrauterină.

Rezultă deci că fenotipul masculin se dezvoltă pe un potențial fenotipic feminin și este impus de acțiunea hormonilor testiculului fetal.

B. *În etapa pubertară* se realizează completarea fenotipului masculin.

Factorii de care depinde maturația sexuală la pubertate sînt :

a) *Maturația testiculară și creșterea secreției de androgeni testiculari.* La băieți, în perioada prepubertară, nivelele plasmatice de testosteron sînt reduse. Nivelul testosteronului crește brusc la pubertate, în special în stadiul III după Tanner (în general după vîrsta de 12 ani). Dimensiunile testiculului cresc lent între 6 și 12 ani, după 12 ani cresc considerabil.

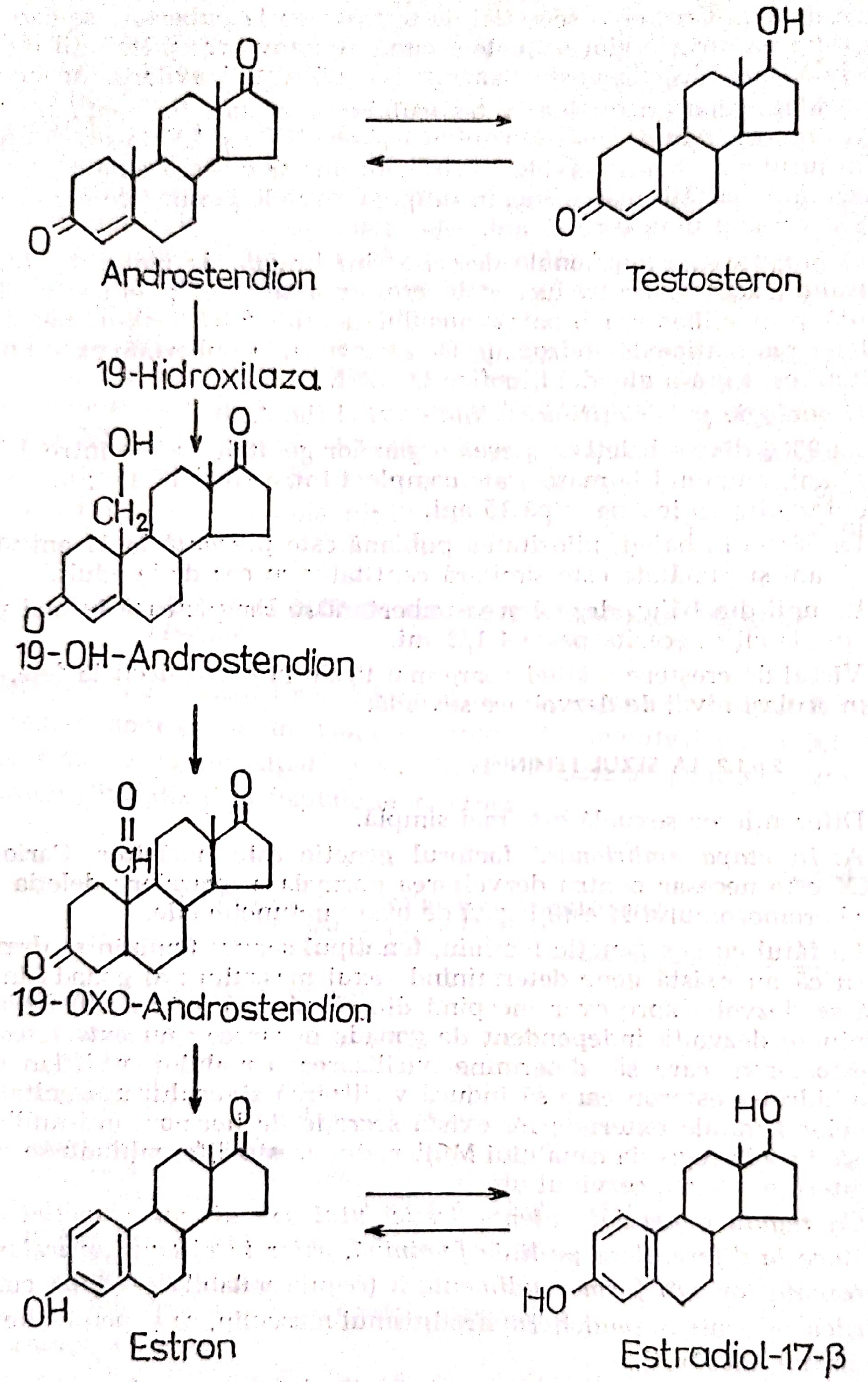

OH
O
Androstendion
Testosteron
19-Hidroxilaza
OH
CH2
O
19-OH-Androstendion
O
CH
O
19-OXO-Androstendion
O
HO
OH
HO
Estron
Estradiol-17-β

*Fig. 2.17.* **Conversiunea androgenilor în estrogeni.**

La pubertate crește de asemenea secreția de estradiol și androgeni corticosuprarenalieni. Creșterea secreției de testosteron la pubertate se corelează cu maturarea caracterelor sexuale secundare : creșterea pilozității pubiene și faciale, modificările vocii, dezvoltarea pilozității axilare, acneea etc.

b) Maturația progresivă a testiculului este sub influența *nivelelor progresiv crescînde de gonadotropi hipofizari*. FSH și LH încep să crească lent în jurul a 6—8 ani ; nivelele FSH continuă să crească pînă în perioada mijlocie a pubertății masculine, în timp ce nivelele plasmatice ale LH continuă să crească pînă spre 17 ani.

c) Modificările hormonale descrise sînt inițiate de maturația hipotalamusului ; aceasta se traduce prin creșterea sintezei și eliberării LRH, apărută prin eliberarea hipotalamusului de sub *feed-back*-ul negativ al nivelelor plasmatice de androgeni. De asemenea, la pubertate există o sensibilitate crescută a glandei hipofize la LRH.

*Cronologia pubertății masculine* (vezi și fig. 2.16).

La 95% dintre băieți creșterea organelor genitale începe între 9 1/2—13 1/2 ani, ajungînd la maturitate completă între 13 și 17 ani ; la o minoritate dezvoltarea începe după 15 ani.

La 50% din băieți, pilozitatea pubiană este prezentă la 11 ani ; între 13—17 ani și jumătate este similară cantitativ cu cea de la adult.

La unii din băieți dezvoltarea pubertară se completează în mai puțin de 2 ani, la alții necesită peste 4 1/2 ani.

Vîrful de creștere a taliei apare mai tîrziu la băieți decît la fete, pentru un același nivel de dezvoltare sexuală.

#### 2.6.1.2. LA SEXUL FEMININ

Diferențierea sexuală este mai simplă.

A. *În etapa embrionară* factorul genetic este hotărîtor. Cariotipul 46 XX este necesar pentru dezvoltarea normală a ovarelor ; deleția unui braț al cromozomului X este legată de ovare nefuncționale.

La fătul cu sex genetic feminin, fenotipul sexual feminin se dezvoltă pentru că nu există gene determinînd sexul masculin : a) gonada indiferentă se dezvoltă spre ovar începînd din săptămîna a 12-a ; b) fenotipul feminin se dezvoltă independent de gonade deoarece : nu există secreție de testosteron care să determine virilizarea canalului wolffian și de 5 $\alpha$-dihidrotestosteron care să inducă virilizarea sinusului urogenital și a organelor genitale externe ; nu există secreție de hormon anti-müllerian care să ducă la regresia canalului Müller, din acesta diferențiindu-se trompele uterine, uterul, cervixul uterin.

*Ca regulă generală, absența testiculului sau absența funcției acestuia duce la diferențiere pe linie feminină, chiar în absența ovarelor sau în prezența lor sub formă rudimentară* (regulă valabilă — după cum se va vedea — pentru pseudohermafroditismul masculin, ca și pentru hermafroditismul adevărat).

B. *Maturarea sexuală pubertară la sexul feminin* a fost prezentată anterior, la discuția pubertății precoce (vezi capitolul respectiv).

## 2.6.2. VARIANTE DE HERMAFRODITISM

*Pseudohermafroditismul feminin :* a) genotipul este feminin (XX) ; b) gonada este feminină (ovar) ; c) organele genitale interne sînt diferențiate pe linie feminină (prezența trompei uterine și a uterului) ; d) organele genitale externe sînt virilizate (hipertrofie clitoridiană și fuziune labioscrotală în perioada neonatală) (tabelul 2.13).

*Pseudohermafroditismul masculin :* a) genotipul este masculin (XY) ; b) cînd se pot evidenția gonadele, ele sînt invariabil testicule (dezvoltarea acestora poate fi rudimentară sau normală) ; c) organele genitale sînt incomplet virilizate, ambigui sau feminine ; d) în unele forme se găsesc rudimente ale derivatelor mülleriene.

*Hermafroditismul adevărat :* a) genotipul poate fi feminin (XX în 50% din cazuri), masculin (XY în 20% din cazuri) sau prezentînd diferite variante de mozaicism în 30% din cazuri (45 X/46 XY ; 46 XX/47 XXY ; 46 XX/46 XY) ; b) se demonstrează atît prezența țesutului testicular cît și ovarian, în aceeași gonadă sau în gonade diferite ; c) fenotipul poate fi feminin sau masculin ; d) obișnuit există ambiguitate a organelor genitale externe.

### 2.6.2.1. ASPECTE ETIOLOGICE ALE PSEUDOHERMAFRODITISMULUI FEMININ

Cele mai multe cazuri rezultă ca urmare a expunerii fătului feminin la un exces androgenic în viața intrauterină ; manifestările clinice la naștere constau în principal în virilizarea organelor genitale externe : hipertrofie clitoridiană și fuziune labioscrotală.

*Tabelul 2.13*

**Clasificarea etiologică a hermafroditismului**
**(după A. M. Di George)**

PSEUDOHERMAFRODITISMUL FEMININ

1. *Hiperplazia congenitală a suprarenalelor*
    - Deificitul de 25-hidraxilază
    - Deficitul de 11-hidroxilază
    - Deficitul de 3 β-hidroxisteroid dehidrogenază
2. *Tumori materne virilizante*
    - Adenoame ale suprarenalei
    - Tumori ovariene (arrhenoblastoame, luteoame etc.)
3. *Administrarea de androgeni la mamă în cursul sarcinii*
    - Testosteron
    - 17-metiltestosteron
    - Alte medicamente androgenice progestative
4. *Etiologie neprecizată*
    - Cazuri sporadice asociind, obișnuit, și alte defecte congenitale: scheletice, ale tractului urinar, ale tractului gastrointestinal.

*Tabelul 2.13* (continuare)

PSEUDOHERMAFRODITISMUL MASCULIN

1. *Defectele de diferențiere testiculară*
   - Anomalii genetice:
     - Deleția brațului scurt al cromozomului Y
     - Deleția genelor masculinizante
   - Disgenezia gonadală pură (sindromul Swyer)
   - Sindromul de agenezie gonadală

2. *Defectele de sinteză a hormonilor sexuali*
   - Aplazia celulelor Leydig
   - Deficiența de 20—22 desmolază (hiperplazia lipoidă a suprarenalelor
   - Deficitul de 3 β-hidroxisteroid dehidrogenază
   - Deficitul de 17-hidroxilază
   - Deficitul de steroid 17—20 desmolază
   - Deficitul de 17-cetosteroid reductază
   - Sindromul de hernie uterină

3. *Defectele de acțiune a androgenilor*
   - Deficitul de steroid 5 α-reductază
   - Sindromul de testicul feminizant
   - Testiculul feminizant incomplet
   - Sindromul Reifenstein (insensibilitatea parțială la androgeni)

4. *Cauze nedeterminate*
   - Anomalii cromozomiale (cea mai frecventă: mozaicismul 45X/46 XY)
   - Sindroame genetice complexe asociind malformații extragenitale

HERMAFRODITISMUL ADEVĂRAT

1. *Cu cariotip XX*
2. *Cu cariotip XY*
3. *Mozaicism*

   45 X/46 XY
   46 XX/47 XXY
   46 XX/46 XY

---

Dintre categoriile etiologice subliniem:

— *Hiperplazia congenitală a suprarenalelor*. De obicei conduc la pseudohermafroditism feminin deficitul de 25-hidroxilază și 11-hidroxilază; virilizarea este minimă în deficitul de 3 β-hidroxisteroid dehidrogenază.

Cazurile care prezintă concomitent sindrom de pierdere de sare tind să aibă o virilizare mai intensă. În formele extreme virilizarea e atît de intensă încît se găsește uretră peniană completă, mimînd sexul masculin, asociat cu criptorhidie.

— *Tumorile materne virilizante* (adenoame ale suprarenalei, tumori ovariene: arrhenoblastoame, luteoame etc.).

Obișnuit se găsesc semne de virilizare maternă: hipertrofie clitoridiană, acnee, voce îngroșată, lactație scăzută, hirsutism, creșterea excreției urinare de 17-cetosteroizi.

Manifestările la nou-născut constau în hipertrofie clitoridiană de diverse grade, asociate sau nu cu fuziune labială.

Uneori virilizarea maternă nu este așa de evidențiată încît se recomandă *screening*-ul pentru o tumoră virilizantă la mamele cu nou-născuți cu pseudohermafroditism feminin.

— *Administrare de androgeni la mamă în cursul sarcinii.* Au fost descrise cazuri de pseudohermafroditism feminin după administrarea de testosteron, 17 metil-testosteron sau de alte medicamente androgenice ca progestative.

— *Pseudohermafroditismul feminin de etiologie neprecizată.* Există cazuri în care nu se depistează o etiologie certă ; sînt cel mai adesea sporadice și asociază — obișnuit — alte defecte congenitale : scheletice, ale tractului urinar, ale tractului gastrointestinal.

### 2.6.2.2. ASPECTE ETIOLOGICE ALE PSEUDOHERMAFRODITISMULUI MASCULIN

Cazurile de pseudohermafroditism masculin pot fi realizate prin următoarele mecanisme patogenice :

A. *Defectele de diferențiere testiculară,* avînd ca etiologie :

- **Anomalii genetice :** deleția brațului scurt al cromozomului Y și/sau deleția genelor masculinizante.
- **Disgenezia gonadală pură** (sindromul Swyer). Fenotipul este feminin, inclusiv în ceea ce privește organele genitale interne. La pubertate atrage atenția lipsa de dezvoltare a glandelor mamare și există amenoree primară. Laparoscopia abdominală evidențiază gonadele ca rudimente aproape total nediferențiate. Pot exista și unele cazuri cu prezența unor celule hilare în gonadă, capabile să secrete androgeni la pubertate (în mici cantități), determinînd o oarecare virilizare a organelor genitale externe (hipertrofie clitoridiană). Creșterea scheletică este normală și nu există alte defecte somatice asociate. Disgenezia gonadală pură este o anomalie familială determinată probabil de o genă X-linkată. Ca măsuri terapeutice se recomandă îndepărtarea chirurgicală a rudimentelor gonadice îndată ce s-a stabilit diagnosticul, întruct există risc crescut de transformare neoplazică (gonadoblastoame, disgerminoame, apărute mai precoce decît în sindromul de testicul feminizant).
- **Sindromul de agenezie gonadală.** Organele genitale externe sînt ușor ambigui, dar mai apropiate de sexul feminin (hipoplazia labiilor, oarecare grad de fuziune labioscrotală, penisul este mic, *clitoris-like,* deschiderea uretrală este perineală). Obișnuit, nu există trompe și uter, iar explorarea chirurgicală nu găsește țesut gonadic. La pubertate nu se produce dezvoltarea sexuală, nivelul hormonilor sexuali este foarte scăzut, iar gonadotrofinele plasmatice sînt crescute. Patogenic se incriminează o scurtă perioadă de activitate testiculară în viața intrauterină, suficientă pentru a inhiba dezvoltarea ductului müllerian, funcția celulelor Leydig nereușind însă să realizeze diferențierea masculină a organelor genitale externe. Diagnosticul diferențial se face cu anorhia, în care țesutul testicular a fost distrus după ce s-a realizat fenotipul masculin.

B. *Defectele de sinteză a hormonilor sexuali* (vezi capitolul 2.7).

- **Aplazia celulelor Leydig.** Fenotipul este feminin, exceptînd absența derivatelor mülleriene. Deficitul pare să fie legat de absența de diferențiere a celulelor Leydig în viața intrauterină, ca urmare a absenței unor receptori pentru gonadotrofina corionică umană (HCG). Absența secreției de testosteron în perioada critică a diferențierii uterine duce la realizarea fenotipului feminin.

• **Deficiența de 20—22 desmolază** (hiperplazia lipoidă a suprarenalelor). Este vorba de un deficit congenital al unei enzime care intervine precoce în lanțul biosintetic implicat în producerea hidrocortizonului și testosteronului (vezi fig. 2.19). Defectul interesează atît testiculul, cît și suprarenala. Ca urmare :

a) testiculul fetal nu poate sintetiza testoresteron, ceea ce conduce la diferențierea pe linie feminină a organelor genitale externe ; derivatele mülleriene lipsesc însă ;

b) interesarea suprarenalei conduce la sindrom de pierdere de sare.

• **Deficitul de 3 β-hidroxisteroid dehidrogenază.** Interesează, de asemenea, testiculul și suprarenala. La naștere fenotipul este masculin, dar se remarcă hipospadias de diverse grade, asociat sau nu cu scrot bifid și criptorhidie. Există de asemenea sindrom de pierdere de sare (SPS), debutînd obișnuit, la scurtă perioadă după naștere.

• **Deficitul de 17-hidroxilază.** Este o anomalie genetică transmisă autosomal recesiv. Deficitul enzimatic conduce la absența sintezei de testosteron la nivelul testiculului și suprarenalei, asociat cu hiperproducția DOCA și corticosteronei. Ca urmare :

a) la naștere organele genitale externe sînt ambigui : hipospadias, criptorhidie, vagin rudimentar, uneori penisul este prea mic, clitoridiform, sugerînd fenotipul feminin ;

b) absența rămășițelor ductului Müller implică faptul că producția fetală a hormonului antimüllerian este normală ;

c) modificările pubertare nu apar ;

d) hiperproducția de DOCA și corticosteronă conduce la hipertensiune arterială și alcaloză hipokaliemică. Biologic, înainte de pubertate, excreția urinară de DOCA, cortizol și compus S este crescută, iar la pubertate eliminările urinare de 17-cetosteroizi și 21-OH steroizi sînt scăzute ca și androgenii plasmatici.

• **Deficitul de steroid 17—20 desmolază.** Anomalia este transmisă ereditar (autosomal recesiv ?, X-linkat ?)

Deficitul enzimatic afectează secreția de testosteron și dehidroepiandrosteron (DHEA) la nivelul testiculului, iar la nivelul suprarenalei secreția acelorași hormoni (administrarea de ACTH nu duce la creșterea secreției DHEA).

Organele genitale externe sînt ambigui. Nu există relicve mülleriene. Există testiculi inghinali, aparent normali.

• **Deficitul de 17-cetosteroid reductază.** Este transmis genetic autosomal recesiv. Afectează secreția de testosteron la nivel testicular. Fenotipic organele genitale externe prezintă aspect de feminizare completă ; copiii sînt socotiți fetițe pînă la pubertate, cînd apare amenoree primară, virilizare, asociate uneori cu ginecomastie. Există rudiment vaginal, dar nu și relicve mülleriene. Diagnosticul diferențial se face cu sindromul de testicul feminizant (vezi mai jos).

Biologic, nivelele plasmatice de testosteron sînt scăzute, în timp ce acelea de androstendionă și estronă sînt crescute.

Explorarea chirurgicală evidențiază testiculul în situație abdominală de obicei, avînd ca aspect histologic : hipoplazia tubilor seminiferi, cu lamina propria îngroșată și fibroasă, spermatogeneza oprită precoce și hiperplazia marcată a celulelor Leydig.

Îndepărtarea chirurgicală a testiculului la pubertate previne sau oprește virilizarea.

- **Sindromul de hernie uterină.** Este o anomalie genetică, cu mecanism de transmisie încă disputat (autosomal recesiv ?, recesiv legat de sex ?). Constă în deficitul de producere a hormonului anti-müllerian în perioada fetală (deși unele cazuri sînt probabil legate de lipsa de răspuns a organului țintă la hormonul anti-müllerian, ceea ce traduce heterogenicitatea sindromului). Producerea de testosteron în viața intrauterină este normală, ceea ce conduce la diferențiere completă pe linie masculină a organelor genitale externe. Funcția testiculară, inclusiv spermatogeneza este, în general, normală. Elementul caracteristic este legat de persistența ducturilor mülleriene (sindromul este descoperit, de obicei, cu ocazia corecției chirurgicale a unei hernii inghinale, care găsește uter și trompe !). Tratamentul constă în îndepărtarea chirurgicală cît mai complet posibilă a derivatelor mülleriene.

C. *Defectele de acțiune a androgenilor*

- **Deficitul de steroid 5 α-reductază.** Anomalie genetică transmisă autosomal recesiv (femeile homozigote au fenotip normal, cu fertilitate normală).

Clinic se manifestă prin *sindromul de hipospadias perineoscrotal pseudovaginal* : penisul este mic, „clitoris-like“ ; scrotul este bifid ; deschidere perineală a uretrei ; prezența unui rudiment vaginal orb ; testiculii sînt prezenți în canalele inghinale sau în plicile labioscrotale și sînt normali histologic ; nu există structuri mülleriene ; ductul deferent, epididimul și veziculele seminale sînt prezente.

La pubertate, masculinizarea este în linii mari normală (penisul își mărește volumul, testiculii coboară în plicile labioscrotale și cresc normal în dimensiuni, spermatogeneza apare) ; pilozitatea facială însă e redusă, acneea e absentă, prostata este mică, iar recesiunea liniei de inserție temporală a pilozității capilare nu apare.

Nivelele plasmatice de testosteron sînt normale, în timp ce acelea de 5 α-dihidrotestosteron sînt mult scăzute.

- **Sindromul de testicul feminizant.** Este o anomalie genetică cu transmisie recesivă legată de sex. Reprezintă una din cele mai frecvente forme de pseudohermafroditism masculin. Nou-născuții sînt socotiți fetițe : organele genitale externe sînt de aspect feminin ; există un rudiment vaginal orb ; uterul este absent ; testiculul este de obicei intraabdominal, dar poate descinde în canalul inghinal.

La pubertate se notează dezvoltare normală a glandei mamare, habitusul general este feminin, dar există amenoree primară și pilozitatea pubiană este adesea absentă.

Se remarcă, de asemenea, asocierea frecventă cu hernie inghinală (1—2% ; este indicată stabilirea sexului genetic prin testul Barr la orice „fetiță“ cu hernie inghinală !).

Biologic, nivelele plasmatice de testosteron sînt normale, capacitatea de transformare testosteron → 5 α-dihidrotestosteron de asemenea, dar există o rezistență periferică la acțiunea testosteronului endogen sau exogen. Se cunosc în prezent două variante genetic distincte : deficiența receptorului citosolic pentru testeosteron ; o formă cu prezența acestor receptori și deficit biochimic neprecizat.

*Tabelul 2.14*

**Diagnosticul diferențial al pseudohermafroditismului masculin (XY) cu feminizare completă**

(după A. M. Di George)

- Disgenezia gonadică pură
- Agenezia gonadală
- Aplazia celulelor Leydig
- Deficitul de 17-cetosteroid-reductază testiculară

Diagnosticul diferențial este acela al *pseudohermafroditismului XY cu feminizare completă* (tabelul 2.14).

Măsurile terapeutice constau în : orientarea nou-născutului ca fetiță ; îndepărtarea chirurgicală a testiculului cît mai aproape după diagnosticare (incidență crescută a transformării maligne !) ; administrare substitutivă de estrogeni la pubertate.

• **Testiculul feminizant incomplet.** Clinic, constituie o variantă a sindromului precedent : organele genitale externe prezintă la naștere un oarecare grad de virilizare (penisul de dimensiuni apropiate de normal, fuziune labioscrotală) ; există un rudiment vaginal orb ; uterul și trompele uterine sînt absente ; testiculii sînt prezenți în canalul inghinal sau plicile labioscrotale.

La pubertate dezvoltarea glandei mamare, ca și a pilozității pubiene și axilare se produce.

Nu se cunoaște defectul care stă la baza anomaliei și nici modul de transmisie genetică.

• **Sindromul Reifenstein** (insensibilitatea parțială la androgeni). Clinic se manifestă prin hipospadias perineal sever, prezența de testiculi mici în sacul scrotal sau criptorhidie ; penisul este, de obicei, de dimensiuni reduse, *clitoris-like !* După instalarea pubertății se remarcă masculinizare inadecvată : pilozitate pubiană absentă, voce feminină, azoospermie, infertilitate. La adult, testosteronul și dihidrotestosteronul au valori plasmatice normale sau crescute, gonadotropii hipofizari (LH și FSH) sînt crescuți, în plasmă. Capacitatea de legare a androgenilor (testată pe culturi de fibroblaști cutanați) este scăzută sau normală, ceea ce ar sugera prezența a două variante patogenice a sindromului !

D. *Cauze nedeterminate*

Nu este încă precizată patogenia unor cazuri de pseudohermafroditism masculin, ce pot fi incluse, în mare, în două categorii :

• o mare varietate de anomalii cromozomiale, care se manifestă prin oarecare ambiguitate a organelor genitale externe, dintre care cea mai frecventă este mozaicismul 45 X/46 XY ;

• sindroame genetice complexe asociind ambiguitatea organelor genitale externe și malformații extragenitale.

### 2.6.2.3. HERMAFRODITISMUL ADEVĂRAT

Cazurile care se includ în această categorie sînt mult mai rare decît acelea de pseudohermafroditism. Majoritatea au la bază anomalii cromozomiale.

În cazurile cu *cariotip XX*, prezența semnelor de virilizare se datorește translocației genelor ce determină diferențierea masculină pe unul din cromozomii X sau pe cromozomii autosomali, acest aspect fiind sugerat de evidențe citologice, ca și de demonstrarea prezenței la aceste cazuri ale antigenului de suprafață HY. Trebuie efectuat însă, în toate cazurile, un studiu biochimic aprofundat al virilizării, pentru îndepărtarea altor cauze posibile ca : tumorile virilizante de suprarenală, tumorile ovariene virilizante etc.

Pentru cazurile cu *cariotip XY*, problema diagnostică esențială constă în verificarea producției de testosteron testicular ca și a situației receptorilor tisulari pentru androgeni : stimularea la copilul prepuber cu gonadotrofină corionică umană, capacitatea de conversie testosteron — dihidrotestosteron și capacitatea fibroblaștilor în cultură de a lega androgenii.

*Mozaicismul* este frecvent, pentru depistarea sa fiind necesare studii genetice aprofundate (cariotipul practicat și pe culturi de alte țesuturi decît sîngele periferic : fibroblaști cutanați, culturi celulare din țesuturi biopsiate sau îndepărtate chirurgical). Cazurile cele mai frecvente 46 XX/46 XY) sînt, din punct de vedere genetic, himere, derivînd din mai mult decît un singur zigot prin fenomene de fuziune precoce sau dublă fertilizare a unui ou dublu nucleat.

*Diagnosticul etiologic precis este esențial pentru sfatul genetic.*

*Măsurile terapeutice* constau în : orientarea sexuală cît mai precoce (depinde mai ales de posibilitatea corectării chirurgicale a organelor genitale externe, din acest punct de vedere orientarea feminină fiind mai ușoară !) ; îndepărtarea gonadei la hermafrodiți XY (risc mare de neoplazie gonadică) ; sprijin psihologic.

*Explorările indicate în cazurile de pseudohermafroditism și hermafroditism sînt prezentate în tabelul 2.15.*

*Tabelul 2.15*

**Explorările indicate în cazurile de pseudohermafroditism și hermafroditism**
**(modificat după A. M. Di George)**

---

1. STUDIU GENETIC

- Mod de transmitere ereditară *(pedigree)*
- Teste *screening :*
    — testul Barr
    — examenul în lumină ultravioletă (fluorescenţă) pentru cromozomul Y
- Cromozomograma completă (şi în alte ţesuturi decît sîngele periferic — pielea, ţesuturi biopsiate sau îndepărtate chirurgical — pentru depistarea mozaicismului)

2. ÎN CAZUL CARIOTIPULUI XX :

- Excreţie urinară/24 ore a 17-CS, 17-OHS, estrogenilor, pregnandiolului, pregnantriolului, gonadotrofine pituitare
- Nivelele sanguine ale hormonilor corticosuprarenalieni

---

*Tabelul 2.15* (continuare)

- La pubertate nivelele serice ale FSH, LH, esterogenilor, progesteronei
- Ginecografia
- Explorare endoscopică genitală
- Explorare chirurgicală, evidenţierea gonadei, studiu histologic

3. ÎN CAZUL CARIOTIPULUI XY:

- La copilul prepuber: stimulare cu gonadotrofină corionică umană şi determinarea nivelelor serice de testosteron
- La pubertate şi adolescenţă: nivelele serice ale FSH, LH, testosteronului
- Capacitatea de conversie testosteron → 5 α-dehidrotestosteron
- Capacitatea fibroblaştilor cutanaţi în cultură de a lega androgeni
- Uretrovaginografie
- Explorarea endoscopică a sinusului urogenital
- Explorare chirurgicală, evidenţierea gonadei, studiu histologic

4. ÎN TOATE CAZURILE:

- Căutarea anomaliilor congenitale asociate (extragenitale: scheletice, ale tractului urinar, ale tractului genital)
- QD/QI
- Studiu psihologic

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BROOK C. G. D. — Cap. 2: "Sexual Differentiation" în: "Practical Paediatric Endocrinology", Academic Press, London, 1978, p. 6—24.
2. DI GEORGE A. M. — Cap. 18.44: "Hermaphroditism (Intersexuality)" în: Vaughan, Mc Kay, Behrman "Nelson Textbook of Pediatrics", ediţia a 11-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1979, p. 1 694—1 701.
3. MAXIMILIAN C., IONESCU B. — Citogenetică medicală umană, p. 59—89, Ed. Academiei R. S. România, Bucureşti, 1978.
4. OLINICI C. D. — Citogenetică clinică, p. 237—286, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
5. VEREANU D., SOCOLESCU M. şi colab. — Curs de chirurgie pediatrică, Bucureşti, Litografia I.M.F., 1980, p. 150—155.

## 2.7. SINDROAME ADRENOGENITALE CU HIPERPLAZIE SUPRARENALIANĂ CONGENITALĂ

### 2.7.1. DEFINIŢIE ŞI CARACTERISTICI GENERALE ALE SINDROAMELOR ADRENOGENITALE CU HIPERPLAZIE CONGENITALĂ SUPRARENALĂ

Sub numele de sindroame adrenogenitale cu hiperplazie congenitală suprarenală, sînt cunoscute un număr de afecţiuni interesînd steroidogeneza suprarenaliană (în unele forme şi cea testiculară), determinate printr-un deficit enzimatic de sinteză steroidiană, avînd modalitate de transmitere autosomal recesivă.

Caracteristicile generale ale acestui grup de afecțiuni endocrine, în cadrul cărora deficitul de 21-hidroxilază (hiperplazia cerebriformă a suprarenalelor, sindromul Debré-Fibiger) reprezintă forma cea mai importantă, sînt următoarele :

1. Scăderea constantă (în toate formele de deficit enzimatic) a sintezei de cortizol, ceea ce — prin defrenare hipofizară — conduce la eliberarea excesivă a ACTH, antrenînd consecutiv hiperfuncția compensatorie și hiperplazia corticosuprarenaliană.

2. În funcție de nivelul la care este afectată și sinteza de mineralcorticoizi se pot realiza două situații :

a) un deficit în sinteza produșilor activi (DOCA, aldosteron), generînd forme cu pierdere renală de sare ;

b) acumularea excesivă a unui produs activ, generînd forme cu retenție hidrosalină și hipertensiune arterială.

3. Sinteza de androgeni este și ea perturbată, putîndu-se distinge sub acest aspect următoarele situații :

a) acumularea excesivă, care interesează un produs activ, cu putere virilizantă mare (testosteron, androstendion), așa cum este cazul în deficitele de 21-hidroxilază și 11-hidroxilază. Aceasta va determina (eventualitatea cea mai frecventă) :

— pseudohermafroditism feminin la fetița nou-născută ;

— dezvoltarea izosexuală cu aspect normal a organelor genitale externe, la nou-născutul de sex masculin ;

b) alteori, așa cum este cazul în deficitul de 3-beta-hidroxisteroid dehidrogenază, deficit care interesează în egală măsură și suprarenala și testiculul, produsul acumulat în exces este dehidroepiandrosteronul, hormon cu putere virilizantă redusă.

În acest caz, deși puțin activ, acumularea acestuia este suficientă pentru a determina :

— o ușoară virilizare a organelor genitale externe la fătul feminin ;

— la fătul masculin acesta nu permite o diferențiere normală a organelor genitale externe.

În asemenea situație, organele genitale externe vor avea aspect similar la ambele sexe ;

c) în sfîrșit, sinteza de hormoni androgeni poate fi complet suprimată atît la nivelul suprarenal, cît și testicular, așa cum este cazul în deficitele de desmolază și de 17-hidroxilază.

În acest caz, diferențierea organelor genitale externe se va face în sens feminin la ambele sexe.

4. În formele în care are loc acumularea de steroizi androgeni activi, prin mecanismele *feed-back* este deprimată secreția gonadotrofinelor hipofizare responsabile de morfogeneza gonadelor, antrenînd secundar infantilism gonadic și infertilitate.

Variabil, în funcție de natura deficitului enzimatic, expresia clinică a bolii va fi diferită, patogenic fenomenele desfășurîndu-se pe unele sau altele din căile figurate în imagine (fig. 2.18).

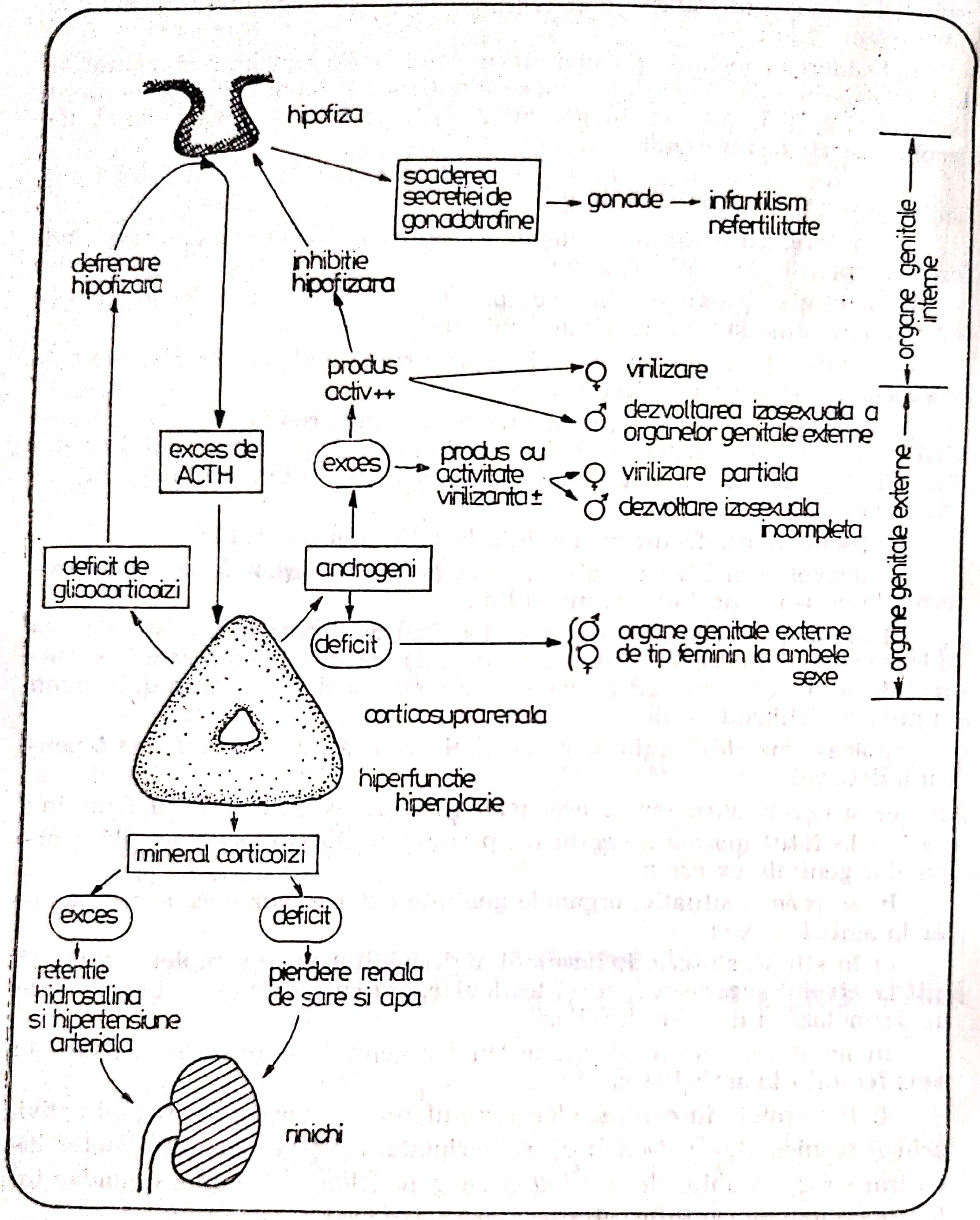

hipofiza
scaderea secretiei de gonadotrofine
gonade
infantilism nefertilitate
defrenare hipofizara
inhibitie hipofizara
produs activ++
♀ virilizare
♂ dezvoltarea izosexuala a organelor genitale externe
organe genitale interne
exces de ACTH
exces
produs cu activitate virilizanta ±
♀ virilizare partiala
♂ dezvoltare izosexuala incompleta
organe genitale externe
deficit de glicocorticoizi
androgeni
deficit
♂ ♀ organe genitale externe de tip feminin la ambele sexe
corticosuprarenala
hiperfunctie hiperplazie
mineral corticoizi
exces
deficit
retentie hidrosalina si hipertensiune arteriala
pierdere renala de sare si apa
rinichi

*Fig. 2.18.* Schema căilor patogenice în sindroamele adrenogenitale.

## 2.7.2. STEROIDOGENEZA SUPRARENALIANĂ NORMALĂ ȘI DEFICITE ENZIMATICE DE SINTEZĂ

Căile metabolice ale sintezei steroizilor suprarenalieni și enzimele corespunzătoare sînt reprezentate schematic în figura 2.19.

Dacă se va considera situația diferitelor enzime și locul acestora pe cele 5 căi principale ale steroidogenezei suprarenaliene (glucocorticoizi,

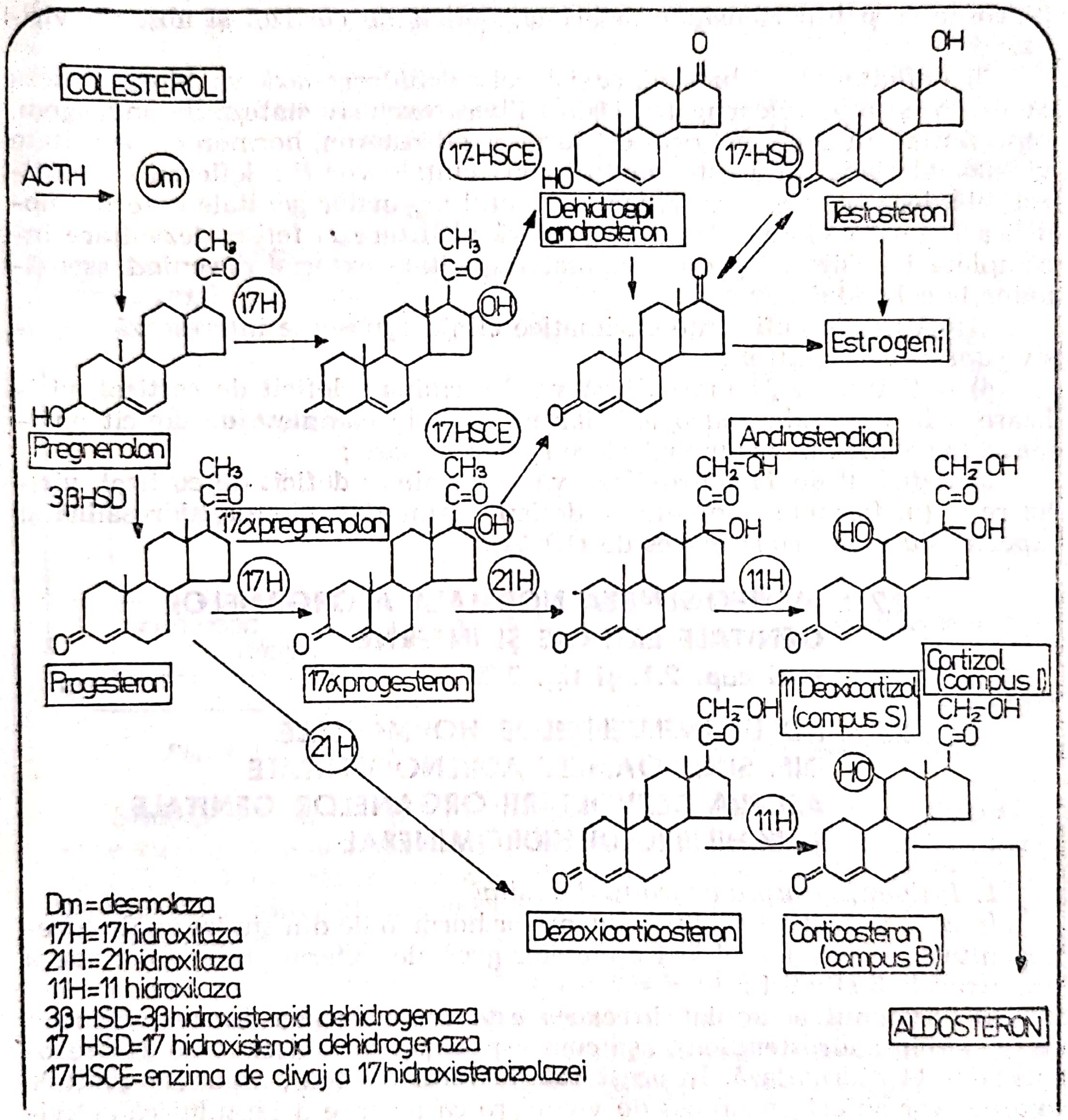

COLESTEROL
ACTH
Dm
CH3
C=O
17H
HO
Pregnenolon
CH3
C=O
OH
17-HSCE
HO
Dehidroepiandrosteron
O
17-HSD
OH
O
Testosteron
O
O
Estrogeni
Androstendion
3βHSD
CH3
C=O
17α pregnenolon
17HSCE
CH3
C=O
OH
17H
O
Progesteron
21H
O
17α progesteron
CH2-OH
C=O
OH
11H
O
HO
CH2-OH
C=O
OH
O
11 Deoxicortizol (compus S)
Cortizol (compus F)
21H
CH2-OH
C=O
11H
O
Dezoxicorticosteron
HO
CH2-OH
C=O
O
Corticosteron (compus B)
ALDOSTERON
Dm=desmolaza
17H=17 hidroxilaza
21H=21 hidroxilaza
11H=11 hidroxilaza
3β HSD=3β hidroxisteroid dehidrogenaza
17 HSD=17 hidroxisteroid dehidrogenaza
17 HSCE=enzima de clivaj a 17 hidroxisteroizolazei

*Fig. 2.19.* Steroidogeneza suprarenaliană normală. La om principala cale metabolică duce la sinteza de cortizol, în timp ce o mică cantitate de progesteron este mai întîi hidroxilată în poziția $C_{21}$ pentru a da corticosteronul și aldosteronul. Cele mai multe dintre enzime sînt prezente atît în suprarenală cît și în gonade, cu excepția 11-hidroxilazei și 21-hidroxilazei.

mineralcorticoizi, androgeni) se pot anticipa ușor consecințele unor eventuale deficite enzimatice.

Astfel (pentru deficitele enzimatice care interesează atît suprarenala, cît și testiculul) :

1) deficitul de desmolază va perturba sinteza tuturor celor 3 clase hormonale (consecință : deficit de cortizol, absența virilizării, pierdere de sare) ;

2) deficitul de 17-hidroxilază, lăsînd liberă exclusiv catena sintezei de mineralcorticoizi, va genera forme clinice caracterizate prin retenție hidrosalină și hipertensiune arterială, deficit de cortizol și absența virilizării ;

3) deficitul de 3-beta-hidroxisteroid dehidrogenază va bloca sinteza de gluco- și mineralcorticoizi, lăsînd liberă exclusiv sinteza de androgeni, reprezentați în principal prin dehidroepiandrosteron, hormon cu activitate virilizantă slabă. În aceste condiții consecințele vor fi : deficitul de cortizol, pierdere renală de sare, iar la nivelul organelor genitale externe modificări similare la ambele sexe (ușoară virilizare la fetițe, dezvoltare incompletă la băieți, aspectul organelor genitale externe devenind asemănător la cele două sexe).

Următoarele deficiențe enzimatice clinic cunoscute interesează exclusiv suprarenala. Astfel :

4) deficitul de 21-hidroxilază va determina : deficit de cortizol, virilizare prin exces de androgeni, iar în formele complete de deficit enzimatic (o treime din cazuri) pierdere renală de sare ;

5) deficitul de 11-hidroxilază va determina : deficit de cortizol, virilizare și (în formele complete de deficit enzimatic) retenție hidrosalină și hipertensiune arterială (exces de DOCA).

### 2.7.3. MORFOGENEZA NORMALĂ A ORGANELOR GENITALE EXTERNE ȘI INTERNE

**vezi cap. 2.1. și fig. 2.20**

### 2.7.4. ROLUL INFLUENȚELOR HORMONALE DIN SINDROAMELE ADRENOGENITALE ASUPRA DEZVOLTĂRII ORGANELOR GENITALE ȘI ECHILIBRULUI HIDROMINERAL

1. *Influența asupra aparatului genital*

În ceea ce privește rolul influențelor hormonale din sindroamele adrenogenitale asupra dezvoltării organelor genitale externe, putem considera următoarele 3 situații :

a) hormonul acumulat în exces este un androgen intens virilizant (testosteron, androstendion), așa cum este cazul în deficitele de 21-hidroxilază și 11-hidroxilază. În acest caz, la fătul feminin, organele genitale externe vor suferi un proces de virilizare ca urmare a faptului că activitatea adrenocorticală începe la făt înaintea dezvoltării complete a organelor genitale externe. Existența unor niveluri excesive de androgeni va determina hipertrofia clitoridiană, fuzionarea pliurilor labio-scrotale, care devin rugoase și obliterează parțial *introit*-usul vaginal, lăsînd un mic orificiu la baza clitoridiană. Acesta realizează la fetița nou-născută un aspect mineralcorticoizi, androgeni) se pot anticipa ușor consecințele unor eventuale deficite enzimatice.

Astfel (pentru deficitele enzimatice care interesează atît suprarenala, cît și testiculul) :

1) deficitul de desmolază va perturba sinteza tuturor celor 3 clase hormonale (consecință : deficit de cortizol, absența virilizării, pierdere de sare) ;

2) deficitul de 17-hidroxilază, lăsînd liberă exclusiv catena sintezei de mineralcorticoizi, va genera forme clinice caracterizate prin retenție hidrosalină și hipertensiune arterială, deficit de cortizol și absența virilizării ;

3) deficitul de 3-beta-hidroxisteroid dehidrogenază va bloca sinteza de gluco- și mineralcorticoizi, lăsînd liberă exclusiv sinteza de androgeni, reprezentați în principal prin dehidroepiandrosteron, hormon cu activitate virilizantă slabă. În aceste condiții consecințele vor fi : deficitul de cortizol, pierdere renală de sare, iar la nivelul organelor genitale externe modificări similare la ambele sexe (ușoară virilizare la fetițe, dezvoltare incompletă la băieți, aspectul organelor genitale externe devenind asemănător la cele două sexe).

Următoarele deficiențe enzimatice clinic cunoscute interesează exclusiv suprarenala. Astfel :

4) deficitul de 21-hidroxilază va determina : deficit de cortizol, virilizare prin exces de androgeni, iar în formele complete de deficit enzimatic (o treime din cazuri) pierdere renală de sare ;

5) deficitul de 11-hidroxilază va determina : deficit de cortizol, virilizare și (în formele complete de deficit enzimatic) retenție hidrosalină și hipertensiune arterială (exces de DOCA).

### 2.7.3. MORFOGENEZA NORMALĂ A ORGANELOR GENITALE EXTERNE ȘI INTERNE

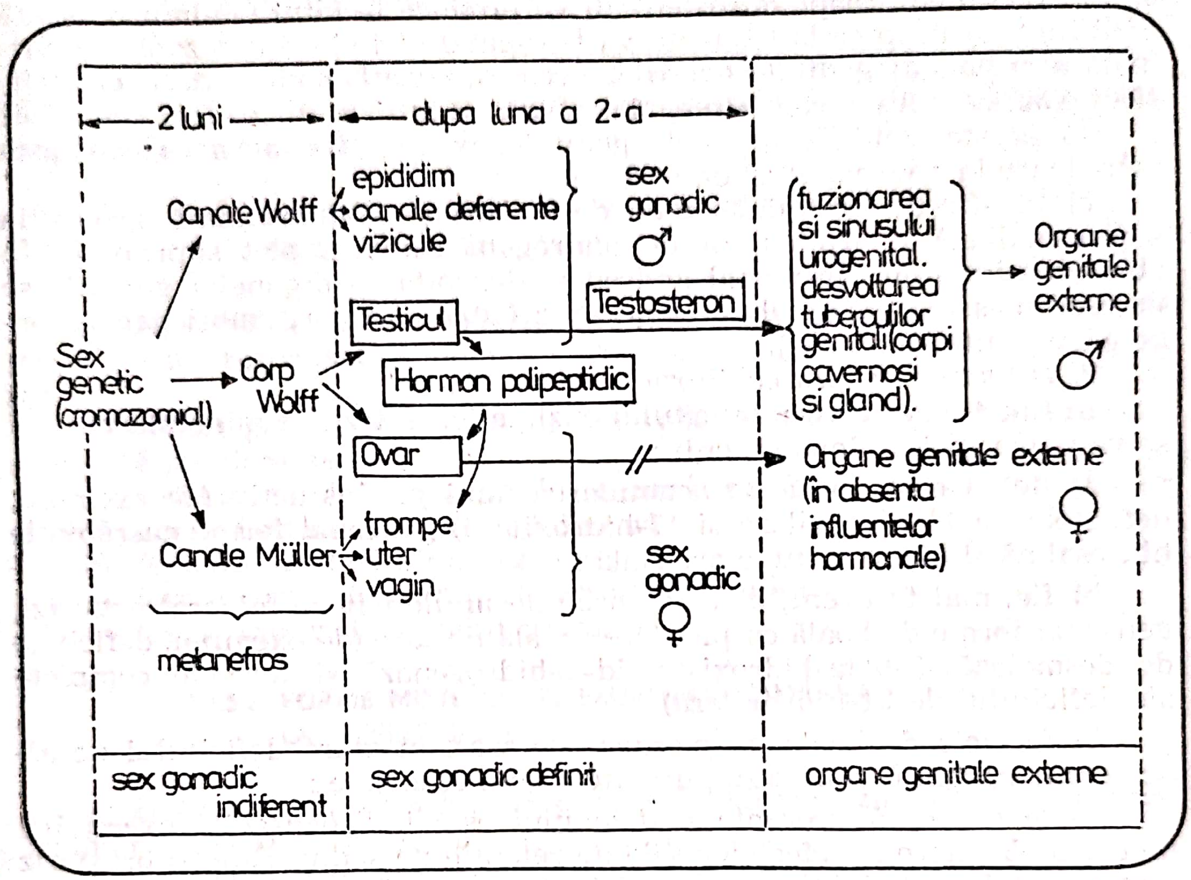
**vezi cap. 2.1. și fig. 2.20**

### 2.7.4. ROLUL INFLUENȚELOR HORMONALE DIN SINDROAMELE ADRENOGENITALE ASUPRA DEZVOLTĂRII ORGANELOR GENITALE ȘI ECHILIBRULUI HIDROMINERAL

1. *Influența asupra aparatului genital*

În ceea ce privește rolul influențelor hormonale din sindroamele adrenogenitale asupra dezvoltării organelor genitale externe, putem considera următoarele 3 situații :

a) hormonul acumulat în exces este un androgen intens virilizant (testosteron, androstendion), așa cum este cazul în deficitele de 21-hidroxilază și 11-hidroxilază. În acest caz, la fătul feminin, organele genitale externe vor suferi un proces de virilizare ca urmare a faptului că activitatea adrenocorticală începe la făt înaintea dezvoltării complete a organelor genitale externe. Existența unor niveluri excesive de androgeni va determina hipertrofia clitoridiană, fuzionarea pliurilor labio-scrotale, care devin rugoase și obliterează parțial *introit*-usul vaginal, lăsînd un mic orificiu la baza clitoridiană. Acesta realizează la fetița nou-născută un aspect ce poate sugera eronat un individ de sex masculin, cu hipospadias și criptorhidie, cînd de fapt este vorba de un individ genotipic și gonadic feminin, cu fenomene de virilizare la nivelul organelor genitale externe. Este vorba, în aceste cazuri, de pseudohermafroditisme feminine (spre deosebire de hermafroditismul adevărat, care implică prezența unui *ovotestis*).



2 luni
după luna a 2-a
Canale Wolff
epididim
canale deferente
vizicule
sex gonadic ♂
Testicul
Testosteron
Sex genetic (cromozomial)
Corp Wolff
Hormon polipeptidic
Ovar
Canale Müller
trompe
uter
vagin
sex gonadic ♀
metanefros
fuzionarea și sinusului urogenital. desvoltarea tuberculilor genitali (corpi cavernoși și gland).
Organe genitale externe ♂
Organe genitale externe (în absența influențelor hormonale) ♀
sex gonadic indiferent
sex gonadic definit
organe genitale externe

*Fig. 2.20.* Schemă simplificată a embriogenezei aparatului genital.

Situații similare se pot întîlni însă și în cazuri cum sînt : tumori materne virilizante sau administrare de hormoni androgeni în prima parte a sarcinii. În unele cazuri, fenomenele de virilizare apar tardiv (copil, adolescent, adult) : hirsutism, seboree, mărire clitoridiană, îngroșarea vocii etc.

Dimpotrivă, la nou-născutul de sex masculin, organele genitale externe apar normal conformate și în absența unor cazuri de boală cunoscute în familie, sau a unui sindrom de pierdere de sare, boala poate rămîne necunoscută. Faptul se explică prin dezvoltarea izosexuală a organelor genitale externe la băiat, sub influența excesului de androgeni.

Curînd, însă, semnele de virilizare precoce devin evidente : mărire precoce a penisului, creștere staturală rapidă, acnee, îngroșarea vocii, hipertrofia musculaturii scheletice, erecții frecvente etc. Aceste fenomene definesc la băiat macrogenitosomia precoce (precocitate pseudosexuală). Testiculele păstrează în continuare dimensiuni infantile, ca urmare a inhibiției gonadotropinelor hipofizare și, în absența tratamentului, indivizii rămîn infertili (aceasta deosebește precocitatea pseudosexuală din aceste cazuri, de precocitatea sexuală constituțională).

b) În unele cazuri rare, hormonul acumulat în exces este un androgen cu putere virilizantă slabă, așa cum este cazul dehidroepiandrosteronului în deficit de 3 beta-hidroxisteroid dehidrogenază. Prin acumularea sa în exces, dehidroepiandrosteronul va produce la fătul feminin o ușoară virilizare, în timp ce la băiat nu va fi capabil să inducă o dezvoltare normală a organelor genitale externe. Aceasta, cu atît mai mult cu cît deficitul enzimatic interesează în egală măsură și testiculul.

În aceste condiții, organele genitale externe vor avea aspecte asemănătoare la nou-născutul de ambele sexe.

c) În sfîrșit, în deficitele de desmolază și 17-hidroxilază producția suprarenaliană și testiculară de androgeni este complet suprimată. În absența stimulului hormonal androgen, dezvoltarea organelor genitale se va face în sens feminin la ambele sexe (vezi, anterior, embriogeneza organelor genitale externe).

2. *Influența asupra echilibrului hidromineral*

În funcție de natura deficitului enzimatic, sinteza de mineralcorticoizi se va putea găsi în două situații :

a) fie că este vorba de acumularea unui produs activ (de exemplu, deficitele de 11-hidroxilază și 17-hidroxilază) generînd forme cu retenție hidrosalină și hipertensiune arterială ;

b) fie, mai frecvent, că este vorba de un deficit de mineralcorticoizi, generînd forme de boală cu pierdere renală de sare (de exemplu, deficitele de desmolază, 3-beta-hidroxisteroid-dehidrogenază și formele complete ale deficitului de 21-hidroxilază).

În formele de boală cu pierdere de sare, în afara deficitului de aldosteron, au mai fost invocate următoarele mecanisme :

— se crede că prezența cortizonului este indispensabilă exercitării de către aldosteron a efectelor sale de retenție de sodiu. Este în orice caz cert, un defect mai important de sinteză a cortizonului, în formele cu pierdere de sare ;

— s-a presupus existența, printre produșii anormali de secreție suprarenaliană, a unui *salt excreting factor*. Dovadă în acest sens este existența unor forme evoluînd cu hiperaldosteronism compensat, clinic și biochimic asimptomatic, despre care Bartter, de exemplu, crede că ar constitui un fenomen compensator față de o hiperproducție de *salt-excreting factor*.

În ceea ce privește deficitul de 21-hidroxilază, forma cea mai frecventă de boală, se admite existența a două enzime separate, avînd și substrat biochimic diferit. Una dintre ele este specifică pentru 17-hidroxiprogesteron (precursor al cortizolului), iar cealaltă este specifică pentru progesteron (precursor al aldosteronului).

Se admite că deficitele pot interesa disociat, una sau alta dintre enzime.

Acest din urmă fapt permite o înțelegere mai bună a existenței unor deficite de 21-hidroxilază cu pierdere de sare, în timp ce în alte forme echilibrul hidromineral este conservat.

În cadrul sindroamelor adrenogenitale cu hiperplazie congenitală suprarenală, frecvența formelor clinice de boală cu pierdere renală de sare este variabil apreciată între 20 și 65% din cazuri (Marks). Pentru cazul particular al deficitului de 21-hidroxilază, formele cu pierdere renală de sare reprezintă o treime din cazuri.

## 2.7.5. CLASIFICAREA SINDROAMELOR ADRENOGENITALE

În patologia umană sînt cunoscute, așa cum a rezultat în parte, 5 deficite enzimatice, în cadrul sindroamelor adrenogenitale cu hiperplazie congenitală suprarenală.

### 2.7.5.1. FORME VIRILIZANTE (DEFICITELE INTERESEAZĂ EXCLUSIV SUPRARENALA)

a) *Deficitul de 21-hidroxilază*. Cea mai frecventă dintre aceste enzimopatii este responsabilă de peste 90% din cazuri. Se recunosc două forme :

— deficit parțial (două treimi din cazuri), generînd forme compensate, fără pierdere de sare ;

— deficite totale (o treime din cazuri) cu insuficiență mineralcorticoidă asociată cu pierdere renală de sare.

b) *Deficitul de 11-hidroxilază* cu :

— forme complete cu hipertensiune arterială ;

— forme incomplete, nehipertensive.

### 2.7.5.2. FORME MIXTE (INTERSEXUALIZARE SIMILARĂ LA AMBELE SEXE)

a) *Deficitul de 3-beta-hidroxisteroid-dehidrogenază* (deficitul enzimatic interesează și suprarenala și testiculul).

Clinic, boala evoluează de obicei cu pierdere de sare.

### 2.7.5.3. FORME NEVIRILIZANTE (DEFICITELE INTERESEAZĂ ATÎT SUPRARENALA CÎT ȘI TESTICULUL)

În aceste forme, organele genitale externe sînt de tip feminin la ambele sexe. Se disting :

a) *deficitul de 17-hidroxilază* (cu hipertensiune arterială) ;

b) *deficitul de desmolază* (cu pierdere renală de sare).

## 2.7.6. ASPECTE ANATOMOPATOLOGICE ÎN SINDROAMELE ADRENOGENITALE

Pentru prima dată, în 1865, Crecchio descrie hiperplazia de suprarenale la necropsia unui individ de sex aparent masculin, prezentînd criptorhidie bilaterală, hipospadias și organe genitale interne feminine (este evident vorba de un individ de sex genetic și gonadic feminin, cu fenomene de virilizare externă a organelor genitale externe).

Studii histologice făcute de Blackman pe suprarenale hiperplazice arată că hiperplazia interesează zona reticulată a cortexului suprarenalian, aceasta fiind sursa excesului de androgeni.

Dimpotrivă, glomerulara este slab reprezentată, ceea ce ar explica formele cu pierdere de sare.

Alți autori (Tonutti, Seelen) consideră că atît reticulata, cît și fasciculata sînt hiperplazice.

Prin stimulare cu ACTH pe suprarenala normală, Symington demonstrează că zona fasciculată devine indistinctă în zona reticulată, ambele zone părînd a funcționa unitar: fasciculata ca zonă de depozit al unor precursori, iar resticulata ca loc al producției hormonale.

În deficitul de desmolază, cortexul suprarenalian este enorm hiperplaziat prin acumulare de lipide (în mare măsură colesterol).

În ceea ce privește structura ovarelor, aceasta este normală pînă la pubertate, ulterior ele devenind chistice, cu o corticală groasă, situație asemănătoare cu acea din sindromul Stein-Leventhal.

Uneori în hilul ovarian se găsește o zonă de celule hiperplazice de tip Leydig, celule proprii interstițiului testicular.

Testiculele prezintă o depresie a liniei celulare spermatogenetice, pot prezenta tumori cu celularitatea de tip interstițial sau chiar țesut suprarenalian aberant, hiperplazic (Wilkins).

## 2.7.7. ASPECTE CLINICE ÎN SINDROAMELE ADRENOGENITALE

### 2.7.7.1. DEFICITUL DE 21-HIDROXILAZĂ (HIPERPLAZIA CEREBRIFORMĂ A SUPRARENALELOR, SINDROMUL DEBRÉ-FIBIGER)

Deficitul de 21-hidroxilază este cea mai frecventă enzimopatie în cadrul sindroamelor adrenogenitale, fiind responsabilă de peste 90% din totalitatea cazurilor.

Deficitul enzimatic se transmite autosomal recesiv, frecvența genei homozigote în populație fiind de 1/67 000 indivizi, iar frecvența genei heterozigote de 1/128.

La unele populații cu consanguinitate crescută (eschimoși), frecvența homogizoților atinge 1/400—1/1 421, iar frecvența heterozigoților 1/11—1/20. Ca urmare a deficitului enzimatic, sinteza de cortizol este deficitară, produsul care se acumulează, 17-hidroxiprogesteronul (vezi steroidogeneza normală), este deviat spre sinteza de androstendion, care este apoi convertit liber în testosteron, responsabil de fenomenele de virilizare.

Sinteza de mineralcorticoizi este deficitară numai în o treime din cazuri, distingîndu-se sub acest aspect două forme clinice de boală:

— forma cu deficit enzimatic complet, cu pierdere renală de sare (o treime din cazuri);

— forma incompletă, fără pierdere renală de sare (două treimi din cazuri).

Cu excepția formelor cu pierdere de sare, deficitul de sinteză a cortizolului este compensat prin hiperfuncție și hiperplazie suprarenală, ca urmare a defrenării hipofizare cu hipersecreție de ACTH.

*Expresia clinică a bolii* este consecința hiperandrogeniei, cu sau fără deficit mineralcorticoid asociat.

Astfel, la nou-născutul feminin se constată hipertrofie clitoridiană, fuzionarea pliurilor labioscrotale cu obliterarea parțială a *introit*-usului vaginal, realizînd un fals aspect de organe genitale masculine, cu hipospadias perineal și criptorhidie bilaterală.

În rare cazuri, uretra traversează acest falus rudimentar, făcînd diagnosticul de sex, extrem de dificil și generînd erori de declarare a unor nou-născuți feminini, ca băieți.

În primele săptămîni de viață, afecțiunea poate determina un tablou dramatic, cu vărsături incoercibile (aspect similar aceluia din stenoza hipertrofică de pilor, cu care deseori se confundă), sindrom de deshidratare sever și semne de colaps hipovolemic.

La fetițe, semnele de virilizare se accentuează în evoluție, în absența tratamentului traducîndu-se prin hirsutism, seboree, mărire clitoridiană, îngroșarea vocii etc.

La nou-născutul masculin, aspectul organelor genitale este normal, ca urmare a dezvoltării izosexuale sub influența încărcării hormonale androgene. În absența pierderii renale de sare, la băieți boala riscă să rămînă la naștere nerecunoscută.

După 2—3 ani de viață, însă, băieții prezintă evidente semne de virilizare : mărirea penisului, hirsutism, acnee, îngroșarea vocii, hipertrofia musculaturii scheletice, erecții frecvente (aspect cunoscut ca macrogenitosomie precoce).

La ambele sexe, se notează inițial o creștere staturală excesivă, cu accelerarea vîrstei de maturare osoasă. Prin închiderea prematură a cartilajelor de creștere, ulterior vor lua naștere, paradoxal, adulți de talie mică.

Gonadele vor păstra însă dimensiuni infantile, sînt funcțional ineficiente ca urmare a inhibiției gonadotropilor hipofizari și, în absența tratamentului, indivizii rămîn infertili.

La vîrsta pubertății, la fetițe lipsesc caracterele sexuale secundare feminine, iar menarha nu se produce.

În formele cu pierdere de sare, indiferent de sex, apare poliuria cu eventuală deshidratare consecutivă, iar biologic hiponatremie (de obicei sub 130 mEq/l), hiperkaliemie și natriureză excesivă. Două riscuri majore amenință viața bolnavului în aceste forme :

— colapsul hipovolemic ;

— efectul cardiotoxic al hiperkaliemiei.

*Determinările biologice* vor evidenția :

— în formele cu pierdere de sare : hiponatremie, hiperpotasemie, natriureză crescută ;

— în urină se constată eliminarea excesivă a 17-cetosteroizilor (produși de catabolism ai steroizilor androgeni), precum și a altor steroizi intermediari produși în exces (pregnandiolul, pregnantriolul și 11-cetopregnandiolul) ;

— determinările concentrațiilor serice de cortizol vor evidenția valori scăzute numai în formele complete ale deficitului enzimatic, care sînt însoțite și de o pierdere renală de sare.

În deficitele enzimatice parţiale, cortizolul seric este menţinut în limite normale, prin hiperfuncţie compensatorie suprarenaliană, urmare a secreţiei excesive de ACTH, prin defrenare hipofizară.

*Diagnosticul pozitiv :*

1) *La fetiţa nou-născută,* diagnosticul va fi sugerat de următoarele elemente :

— virilizare la nivelul organelor genitale externe şi eventuala existenţă a unor cazuri similare de boală în familie ;

— date fiind erorile posibile ale diagnosticului de sex, determinarea cromatinei Barr sau a cariotipului devine necesară pentru declararea corectă a copilului ;

— determinarea electroliţilor serici şi urinari permite descoperirea formelor de boală cu pierdere de sare ;

— determinarea 17-cetosteroizilor urinari, care arată valori anormal crescute, constituind argumentul decisiv pentru diagnostic ;

— în cazurile în care se impune un tratament chirurgical corectiv, pot deveni necesare investigaţii suplimentare : cistoscopie, genitografie cu substanţă de contrast.

2) *La băiat, la naştere,* diagnosticul se face de obicei în 3 situaţii :

— în prezenţa unei pierderi renale de sare ;

— în cazul existenţei în familie a unor cazuri similare de boală ;

— în prezenţa unor vărsături rebele, sugerînd o stenoză de pilor.

În restul cazurilor, diagnosticul poate rămîne necunoscut pînă la o vîrstă mai mare, cînd de obicei virilizarea devine evidentă şi evocatoare.

*Diagnosticul diferenţial. La fetiţă, în perioada neonatală,* este necesară excluderea unor alte cauze de virilizare cum sînt : administrarea de androgeni la mamă în primele luni de sarcină sau tumori materne virilizante. Odată stabilit faptul că virilizarea este consecinţa unui sindrom adrenogenital, se va încerca stabilirea naturii deficitului enzimatic, virilizarea nefiind apanajul exclusiv al deficitului de 21-hdroxilază, deşi acesta este cel mai frecvent în cauză.

Se impune, din acest punct de vedere, excluderea unui deficit de 11-hidroxilază, în care nu există pierdere renală de sare, unele forme (formele complete) evoluînd, dimpotrivă, cu hipertensiune arterială, consecinţă a retenţiei hidrosaline.

Se impune de asemenea diferenţierea unui deficit de 3-beta-hidroxisteroid-dehidrogenază, care evoluează cu pierdere de sare, dar în care virilizarea este discretă la fetiţe, organele genitale externe avînd aspect similar la ambele sexe (boala este dealtfel foarte rară).

*La vîrstă mai mare,* se va ţine seama că la fetiţe virilizarea este mai frecvent dată de o tumoare virilizantă de suprarenală, decît de o hiperplazie suprarenaliană, cu expresie clinică tardivă. Apariţia fenomenelor de virilizare la băiatul de vîrstă mai mare va trebui să aducă în discuţie o eventuală precocitate sexuală constituţională.

*În formele cu pierdere renală de sare,* se impune excluderea unor afecţiuni cum sînt : diabetul insipid şi zaharat, insuficienţa renală cronică, tubulopatii, hipo- şi pseudohipoaldosteronismul, alte forme de insuficienţă corticosuprarenală, sindrom de pierdere renală de sare la prematuri, forme tranzitorii de pierdere renală de sare în cursul unor boli diareice grave sau infecţii severe etc.

Elementele esențiale care permit separarea diferitelor deficite enzimatice în cadrul sindroamelor adrenogenitale sînt redate în tabelul 2.16 reprodus după Bongiovani.

*Tratamentul* este medical și chirurgical.

1) *Tratamentul formelor fără pierdere de sare* are ca obiectiv principal administrarea de hidrocortizon. Prin aceasta se urmărește :

— corectarea deficitului enzimatic de sinteză a cortizolului ;

— inhibiția hipofizară, scăderea secreției de ACTH și astfel suprimarea producției excesive de androgeni și a virilizării consecutive.

Dintre preparatele cortizonice, singurul indicat este hidrocortizonul, întrucît numai acesta asigură un tratament fiziologic de substituție. Dozele preconizate sînt (Bongiovani) de : 25 mg/m$^2$ suprafață corporală sau (după Di George : 10—20 mg/zi sub 5 ani, 20—30 mg/zi între 5 și 12 ani și 30—50 mg/zi, peste 12 ani).

Fracționarea dozelor se face în 3—4 prize zilnice.

Administrarea trebuie să fie indefinită, iar adecvarea în timp a dozelor se va face în funcție de gradul supresiei suprarenalei, prin controlul periodic al 17-cetosteroizilor urinari.

Pentru comoditatea tratamentului cronic, se preconizează utilizarea de produse ce pot fi administrate *per os,* de tip „Fluid-Cortef".

2) *În formele cu pierdere de sare,* se disting :

— tratamentul episodului acut de deshidratare ;

— tratamentul de întreținere.

a) *În episodul acut de deshidratare* se vor urmări obiectivele :

— reechilibrare hidroelectrolitică sub controlul continuu al stării clinice de hidratare și al electroliților serici și urinari (în general sînt necesare cantități mari de apă și de sare) ;

— administrare de hemisuccinat de hidrocortizon intravenos, în doze inițial mari ;

— administrarea de DOCA (ADC, Mincortid) în doze inițiale de 2—4 mg/zi, intramuscular.

b) *Tratamentul de fond* în aceste forme urmărește administrarea asociată de gluco- și mineralcorticoizi :

— administrarea de hidrocortizon sau a unui preparat oral echivalent se va face indiferent și în doze identice celor preconizate pentru formele fără pierdere de sare. În perioadele de *stress* (infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale etc.) dozele vor trebui crescute ;

— în ceea ce privește administrarea de mineralcorticoizi după obținerea controlului pierderii renale de sare prin administrare intramusculară de DOCA, în doze mari inițiale (2—4 mg/zi), se va putea trece ulterior la utilizarea implantelor retard de DOCA. Din acest moment, aportul sodat va fi corespunzător nevoilor fiziologice de întreținere. La copilul mare, aportul de sodiu va putea fi liber ales. După resorbția implantelor (de obicei după un an), se poate trece la administrarea unui mineralcorticoid pe cale orală, de tip fluorohidrocortizon, în doze de 0,05—0,1 mg/zi. Tratamentul va fi indefinit în aceste forme cu pierdere de sare.

La fetițe, tratamentul chirurgical reconstitutiv este un obiectiv esențial și urmărește să restabilească morfologia normală a organelor genitale externe. Vîrsta optimă pentru intervenție este de 9 luni—1 an.

*Tabelul 2.16*

**Diagnosticul diferențial al deficitelor enzimatice din sindroamele adrenogenitale**

| *Deficit* | *Virilizare* | *Steroidul acumulat predominant* | *17-cetosteroizi urinari* | *Pierdere de sare* | *Observații* |
|---|---|---|---|---|---|
| Desmolază | 0 | Colesterol (?) | ↓ | De obicei | Formă rară. Băieții au organe genitale externe feminine |
| 3-beta-hidroxisteroid-dehidrogenază | + | Compuși Δ 5—3 β-OH | ↑ | De obicei | Formă rară. Băieții au organe genitale externe feminine |
| 11-hidroxilază | +++++ | 11-desoxicortizol DOCA | ↑ | NU | De obicei cu hipertensiune arterială |
| 17-hidroxilază | 0 | Corticosteron și DOCA | ↓ | NU | Absența hormonilor sexuali. Băieții au organe genitale externe ambigue. Hipertensiune arterială |
| 21-hidroxilază | +++++ | 17-hidroxiprogesteron | ↑ | Deseori | Cel mai frecvent tip |

Neglijarea acestui aspect sau eventualele erori de declarare a sexului la nou-născut pot avea consecinţe dezastruoase asupra dezvoltării psihice ulterioare.

*Urmărirea cronică a acestor bolnavi presupune :*

1) determinarea repetată a vîrstei de maturare osoasă la intervale de 6—12 luni ;

2) urmărirea creşterii staturoponderale ;

3) determinarea periodică a 17-cetosteroizilor urinari la intervale de 3—6 luni, pentru a verifica supresia corectă a suprarenalei ;

4) în formele cu pierdere de sare, vor fi determinaţi periodic electroliţii serici şi urinari, pentru a se verifica eficienţa tratamentului mineralcorticoid.

### 2.7.7.2. DEFICIENŢA DE 11-HIDROXILAZĂ

Această formă de boală a fost descrisă de Eberlein şi Bongiovani în 1956, la o fată pseudohermafrodită, cu hiperplazie suprarenală congenitală, dar avînd drept caracter particular asocierea de hipertensiune arterială.

Existenţa în ser a unor niveluri crescute de 11-deoxicortizol situa deficitul enzimatic la nivelul 11-hidroxilazei.

Cortizolul seric şi cataboliţii săi urinari sînt scăzuţi.

Hipertensiunea arterială este dată de un exces de DOCA (sinteza de aldosteron este scăzută).

S-au descris forme parţiale de deficit enzimatic fără hipertensiune arterială.

Ca tratament, administrarea substitutivă de cortizol suprimă virilizarea, ca şi hipersecreţia de DOCA şi hipertensiunea arterială.

### 2.7.7.3. DEFICIENŢA DE 17-HIDROXILAZĂ

Boala a fost descrisă de Biglieri (1966) la 4 indivizi genotipic feminini, cu hipogonadism, absenţa caracterelor sexuale secundare, hipokaliemie, alcaloză, hipertensiune arterială.

Nivelurile serice erau nule. Eliminarea urinară a produşilor de degradare ai cortizolului, ca şi 17-cetosteroizii urinari erau absenţi. Produsul acumulat în exces a fost reprezentat de corticosteron şi dezoxicorticosteron. Secreţia de aldosteron este diminuată secundar, întrucît tratamentul substitutiv cu cortizol face să se reia secreţia de aldosteron.

Deficitul enzimatic interesînd şi steroidogeneza testiculară, la băiat, organele genitale externe nu se vor diferenţia normal, păstrînd aspect feminin.

### 2.7.7.4. DEFICITUL DE 3-BETA-HIDROXISTEROID-DEHIDROGENAZĂ

Este o formă rară de boală, descrisă de Bongiovani în 1961. Deficitul enzimatic comun suprarenalei şi testiculului interferă atît cu sinteza de cortizol şi mineralcorticoizi (ambii scăzuţi), cît şi cu sinteza de testosteron. Androgenul secundar este dehidro-epiandrosteronul, produs cu putere virilizantă redusă.

Boala evoluează clinic cu pierdere de sare.

Fetițele au la naștere moderate semne de virilizare, în timp ce băieții au hipospadias sau prezintă chiar o lipsă de fuzionare a pliurilor labio-scrotale, cu aspect de fals vagin.

Evoluția bolii este de cele mai multe ori rapid fatală (distrofie progresivă, pierdere severă de sare).

### 2.7.7.5. DEFICIENȚA DE DESMOLAZĂ

A fost descrisă de Prader în 1957.

Organele genitale externe au aspect feminin la ambele sexe (deficitul enzimatic interesează și testiculul, iar în absența testosteronului, la fătul masculin, diferențierea normală a organelor genitale externe nu are loc).

Boala evoluează de obicei cu pierdere de sare.

17-cetosteroizii urinari sînt absenți.

Anatomic, suprarenalele sînt mult hiperplaziate și conțin cantități mari de colesterol și alte lipide.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BONGIOVANI A. M. — Cap. 18.21 : "Disorders of the adrenal glands", în Vaughan, Behrman, Mc Kay : "Nelson Textbook of Pediatrics", ediția a 11-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, p. 1 659—1 674.
2. BONGIOVANI A. M. — Disorders of adrenocortical steroid biogenesis. The adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia, în Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. : "The Metabolic Basis of Inherited Disease", ediția a 3-a, McGraw Hill, New York, 1972.
3. BROOK C. G. D. — Cap. 6 : "Disorders of the Adrenal Cortex", în "Practical Paediatric Endocrinology", Academic Press, London, 1978, p. 82—98.
4. POPESCU V., DRAGOMIR D., EȘANU MARIA — Sindroame adrenogenitale cu hiperplazie suprarenaliană congenitală, *Pediatria,* 1979, 28, 3, 223—238.
5. POPESCU VALERIU, DRAGOMIR D., ARION C. — Curs de Pediatrie. Boli de metabolism, Litografia I.M.F., București, 1982, p. 451—463.
6. SINCLAIR L. — Metabolic Disease in Childhood, Blackwell Sci. Publ., Oxford, London, Edinburgh-Melbourne, 1978, p. 465—480.

# 3.

# BOLI DE METABOLISM

## 3.1. DIABETUL ZAHARAT

### 3.1.1. DEFINIȚIE

Diabetul zaharat este o boală cronică, prezumtiv ereditară, constînd dintr-o anomalie a metabolismului hidrocarbonatelor (dar și lipidelor și proteinelor în secundar) caracterizată primar prin incapacitatea utilizării periferice (tisulare) normale a glucozei. Diabetul zaharat al copilului are o serie de particularități care-l deosebesc de boala sinonimă a adultului și impun tratarea sa specială. Particularitățile diabetului zaharat juvenil sînt înfățișate în tabelul 3.1.

*Tabelul 3.1*

**Comparație între caracteristicile diabetului zaharat la copil și adult (modificat după W. B. Weil jr.)**

| *Date caracteristice* | *Diabetul zaharat la copil* | *Diabetul zaharat al adultului* |
|---|---|---|
| Debut | rapid, manifest | lent, insidios |
| Obezitate | nu are rol | factor predispozant |
| Hiperglicemie și acidocetoză | obișnuite în tabloul bolii | rare |
| Necesitatea folosirii terapeutice a insulinei | universal | prezentă în 1/3 din cazuri |
| Eficacitatea tratamentului dietetic ca măsură unică | este inadecvată | posibilă în 1/3 din cazuri |
| Agenții hipoglicemianți orali | contraindicați | auxiliari utili în tratament la 1/3 din cazuri |
| Modificări degenerative vasculare | numai după adolescență | pot fi prezente în momentul diagnosticului |

Incidența diabetului zaharat la copil este relativ redusă. La 3,5—5% din totalitatea diabeticilor boala debutează sub vîrsta de 16 ani. În Anglia 1% dintre școlari au diabet zaharat. În S.U.A., frecvența bolii în intervalul de vîrstă 0—15 ani este de 4 cazuri/100 000 populație generală de aceeași vîrstă ; în fiecare an sînt înregistrați aproximativ 11 000 noi cazuri de diabet zaharat la copil. La adulți, comparativ, frecvența este de 9 cazuri/100 000 locuitori.

### 3.1.2. CLASIFICAREA TIPURILOR DE DIABET ZAHARAT LA COPIL ȘI ADOLESCENT

### 3.1.3. ETIOLOGIE

Cauza primară a diabetului zaharat este necunoscută : se cunoaște doar faptul că *manifestările bolii se datoresc unei activități insulinice inadecvate* (fie că există sau nu secreție diminuată de insulină). *În general, diabetul zaharat la copil este insulinopriv* (tabelul 3.2).

*Tabelul 3.2*

**Clasificarea tipurilor de diabet zaharat întîlnite la copil și adolescent**
(după Asociația americană de diabetologie — 20)

---

1. *Diabetul zaharat insulinodependent* (TIPUL 1)
(tipul „juvenil“ în vechile clasificări)
   - simptome tipice: poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală, tulburări de conștiență ;
   - glucozurie, cetonurie ;
   - glicemie > 200 mg/dl, într-o probă luată întîmplător ;
   - prezența de anticorpi anticelule insulare pancreatice la 3/4 din bolnavii noi internați.

2. *Diabetul zaharat noninsulinodependent* (TIPUL 2)
(tipul „adult“, tipul „gras“ în vechile clasificări)
   - glicemie *à jeun* > 140 mg/dl în plasmă (> 120 mg/dl în sînge venos integral, > 120 mg/dl în sînge capilar) ;
   - glicemia la 2 ore — și o valoare intermediară — > 200 mg/dl la testul de încărcare orală cu glucoză (1,75 g/kg pînă la maximum 75 g glucoză administrată *per os*) ;
   - criteriile de mai sus trebuie întrunite mai mult de o singură dată și în absența factorilor precipitanți (afecțiune acută intercurentă, perioadă de subalimentație de scurtă sau lungă durată).

3. *Alte tipuri de diabet zaharat manifest*
   - Se întîlnesc criteriile caracteristice tipului 1 sau 2 asociate însă cu :
   - unele sindroame genetice ;
   - tratament medicamentos ;
   - boală pancreatică ;
   - alte cauze cunoscute că pot produce o leziune pancreatică.

4. *Toleranța modificată pentru încărcarea orală cu glucoză* („diabetul chimic“ în clasificările vechi)
   - glicemie *à jeun* > 140 mg/dl ;
   - glicemie la 2 h > 140 mg/dl la testul de încărcare orală cu glucoză.

5. *Diabetul gestațional:* 2 sau mai multe criterii de mai jos prezente în cursul sarcinii:
- glicemie *à jeun* > 105 mg/dl;
- glicemie la testul de încărcare orală cu glucoză:
  - la 1 h > 190 mg/dl;
  - la 2 h > 165 mg/dl;
  - la 3 h > 145 mg/dl.

6. *Copii și adolescenți cu risc crescut* („prediabet" în vechile clasificări)

a) Anomalii anterioare ale toleranței la glucoză:
- test de toleranță la glucoză normal în prezent dar avînd:
  - un test anormal anterior;
  - hiperglicemie spontană anterior;
  - criterii pentru diabet gestațional anterior.

b) Anomalii potențiale ale toleranței la glucoză:
- risc genetic crescut (ex.: gemeni univitelini, din care unul are diabet zaharat);
- demonstrarea prezenței anticorpilor anticelule insulare pancreatice

---

N.B. În legătură cu categoriile de copii și adolescenți cu risc crescut se fac următoarele precizări:
- se acceptă că un procentaj redus din aceștia evoluează către un diabet zaharat simptomatic (între 0—10%);
- se acceptă în general că aceia care evoluează spre un diabet simptomatic au drept *marker* biochimic răspunsul scăzut al insulinemiei în cursul testului de toleranță la glucoză.

## 3.1.4. MECANISME PATOGENICE

În ultimii ani se desprinde tot mai clar concluzia că o varietate de sindroame sînt cuprinse sub denumirea de diabet zaharat și că acestea diferă prin modul de transmisie genetică și/sau manifestările clinice.

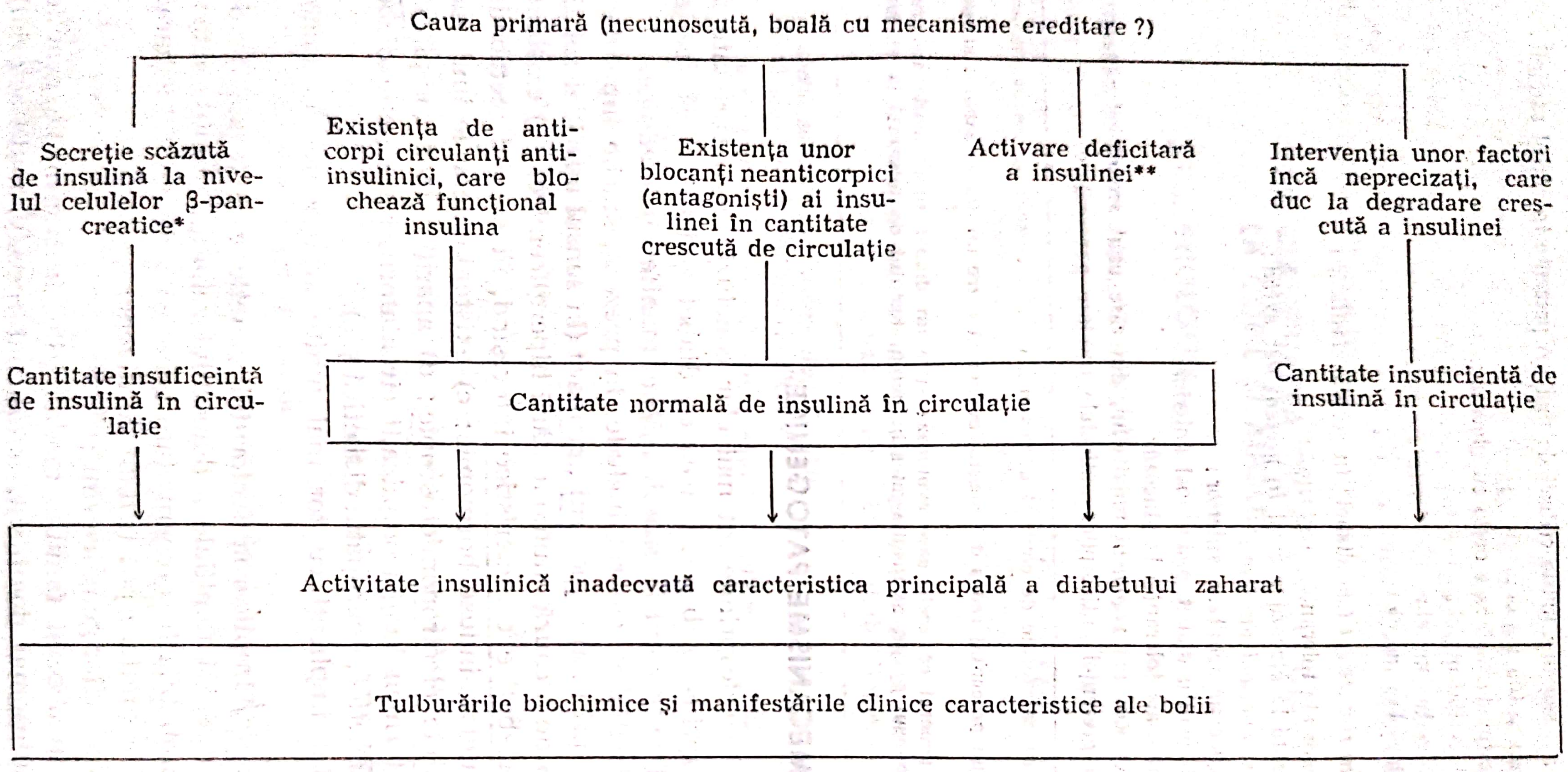
Denumirea de diabet zaharat include, în prezent, stările hiperglicemice caracterizate prin: a) caracterul „primar" (în sensul apariției relativ independente față de o cauză anume a stării hiperglicemice); b) existența unor anomalii metabolice caracteristice interesînd, în special metabolismul hidrocarbonatelor, induse hormonal; c) existența unor leziuni vasculare demonstrabile electronomicroscopic; d) apariția unor complicații caracteristice pe termen lung (complicații circulatorii, retinopatia diabetică, nefropatia diabetică, neuropatia diabetică ș.a.).

Patogenic, sînt implicați cu tot mai multe argumente doi factori (fig. 3.1):

I *Factorul genetic.* Implicarea factorului genetic este legată de demonstrarea unei agregări familiale a diabetului zaharat. Studiile actuale demonstrează o probabilă heterogenicitate genetică a diabetului zaharat: fenotipuri diabetice similare pot fi date de diverse genotipuri.

Concluziile cercetărilor genetice sînt:

a) faptul că în aceeași familie, modalitățile de transmisie genetică pot fi diferite (autosomal dominant, autosomal recesiv, multifactorial);


Cauza primară (necunoscută, boală cu mecanisme ereditare ?)
Secreție scăzută de insulină la nivelul celulelor β-pancreatice*
Existența de anticorpi circulanți antiinsulinici, care blochează funcțional insulina
Existența unor blocanți neanticorpici (antagoniști) ai insulinei în cantitate crescută de circulație
Activare deficitară a insulinei**
Intervenția unor factori încă neprecizați, care duc la degradare crescută a insulinei
Cantitate insuficeintă de insulină în circulație
Cantitate normală de insulină în circulație
Cantitate insuficientă de insulină în circulație
Activitate insulinică inadecvată caracteristica principală a diabetului zaharat
Tulburările biochimice și manifestările clinice caracteristice ale bolii

* În stadiul „total“ al diabetului zaharat la copil, celulele β-pancreatice își pierd granulațiile, iar insulina nu mai este detectabilă în ser.

** Studii experimentale sugerează că insulina se găsește în circulație atît în formă activă, cît și inactivă ; în stadiul de „diabet parțial“ la copil, celulele β-pancreatice conțin granulații normale în ceea ce privește colorabilitatea și în număr normal ; insulinemia este normală în acest stadiu, ceea ce sugerează existența unui defect de activare a insulinei.

*Fig. 3.1.* Date privind patogenia diabetului zaharat.

b) pe lîngă factorul genetic intervin și factori de mediu, în special în diabetul zaharat juvenil, insulinopriv (concordanța pentru gemenii monozigoți este de sub 50% pentru diabetul zaharat juvenil !) ;

c) asocierea între unele antigene de histocompatibilitate și diabetul zaharat juvenil insulino-dependent : HLA-$B_8$, HLA-$B_{W15}$, HLA-$D_{W3}$, HLA-$D_{W4}$. Este interesant de menționat că prezența antigenului HLA-$B_8$ este în relație cunoscută cu unele boli autoimune ca : hipertiroidismul (boala Graves), insuficiența corticosuprarenaliană, *myastenia gravis* ș.a.

B. *Factorii exogeni (de mediu).* Studiile actuale acordă tot mai multă atenție intervenției infecțiilor virale în patogenia diabetului zaharat juvenil. Argumentele în favoarea originii virale a diabetului zaharat juvenil sînt :

- concordanța apariției cazurilor de diabet cu unele epidemii virale (Coxsackie $B_4$ în Europa, virusul urlian în S.U.A.) ;
- izolarea unei variante diabetogene a virusului Coxsackie $B_4$ din pancreasul unui băiat — anterior sănătos — care a decedat după un episod de acidocetoză diabetică ; virusul izolat a putut reproduce boala în experimentul efectuat pe șoareci genetic predispuși ;
- demonstrarea prezenței anticorpilor antimembrana celulelor β-pancreatice în serul bolnavilor cu diabet zaharat juvenil ; ei pot reprezenta fie autoanticorpi, fie — mai degrabă — anticorpi produși ca urmare a răspunsului imunologic față de antigene eliberate ca o consecință a inflamației pancreatice primare, de origine presupus virală.

Pe baza unui model experimental dezvoltat relativ recent — infecția cu un virus encefalomiocardic produce un sindrom diabetic la șoareci genetic predispuși — s-a emis următoarea *ipoteză patogenică* : un factor de mediu (infecția virală ?) poate determina, la indivizii genetic predispuși, distrugerea celulelor β-pancreatice și, consecutiv, scăderea marcată sau dispariția secreției endogene de insulină.

Patogenia diabetului zaharat juvenil este însă, în mod clar, mai complicată deoarece :

- anomaliile metabolice caracteristice diabetului zaharat juvenil sînt consecința atît a deficitului de insulină endogenă (absolut sau relativ), cît și a unui exces (relativ sau absolut) de glucagon, care nu este încă evident cum se realizează ;
- nu există încă markeri genetici siguri pentru diabetul zaharat ;
- fenotipuri diabetice similare pot fi realizate de diverse genotipuri ; este posibil ca și un același defect genetic să ducă la diverse sindroame clinice. Au fost descrise, pînă în prezent, peste 30 de anomalii ereditare în care una din caracteristicile fenotipice este hiperglicemia sau toleranța anormală la glucoză ;
- două alte peptide — somatostatina și polipeptidul pancreatic — sînt sintetizate la nivelul celulelor β-pancreatice, lezate în diabetul za-

harat juvenil și rolul lor patogenic posibil nu este încă cunoscut în prezent.

De notat că la copil poate apare și tipul „adult“ de diabet zaharat, a cărui patogenie nu este clară și care prezintă următoarele caracteristici patologice discriminatorii :

- niveluri plasmatice normale sau crescute de insulină (dar *inadecvate* în raport cu gradul hipoglicemiei) ;
- demonstrarea unei rezistențe periferice la insulină (datorită deseori obezității, dar și „primară“) ;
- modificări complexe ale secreției glucagonului, diferite de acelea din tipul juvenil (concentrațiile crescute *à jeun* pot fi suprimate de doze mari de insulină, dar răspunsul crescut la stimularea prin alimentele ingerate nu poate fi suprimat de administrarea de insulină).

### 3.1.5. FIZIOPATOLOGIE

În consecința activității insulinice inadecvate se produc tulburări metabolice complexe, caracterizate primar prin incapacitatea utilizării periferice normale a glucozei. Principalele modificări fiziopatologice în diabetul zaharat al copilului sînt : (4)

① **Hiperglicemia.** Datorită deficitului insulinic se produc : scăderea pătrunderii glucozei în țesuturi, scăderea sintezei de glicogen hepatic, creșterea gluconeogenezei din aminoacizi. Toate aceste perturbări ale metabolismului hidrocarbonatelor au drept consecință hiperglicemia.

② **Cetonemia.** Scăderea producerii de energie tisulară în consecința utilizării periferice deficitare a glucozei este compensată prin intensificarea folosirii acizilor grași și în metabolismul energetic tisular ; o cantitate crescută de acetil-coenzimă A derivă din acizii grași. În același timp cantități crescute de acetil-coenzimă A sînt convertite în cetone : se observă o creștere a producției de cetone ; în aceste condiții se depășesc posibilitățile țesuturilor corporale, în primul rînd a mușchilor scheletici, de a utiliza cetonele ca sursă de energie. Dezechilibrul producere/metabolizare în metabolismul corpilor cetonici explică creșterea corpilor cetonici în sînge și apariția lor în cantitate crescută în urină *(cetonemia* și *cetonuria)*.

③ **Acidoza (acidemia) metabolică.** Cetonemia duce la o consumare a tamponului bicarbonat din sînge, conform reacției :

acid cetonic $+ NaHCO_3 \rightleftharpoons$ sare de sodiu a acetonei (eliminată urinar)$+$
$+H_2O+CO_2$ (eliminat pulmonar).

Excesul de cetoacizi și scăderea tamponului bicarbonat sînt responsabile de producerea acidozei metabolice ; ea este inițial compensată prin scăderea Pa $CO_2$ (polipnee acidotică) ; cînd posibilitățile de compensare sînt depășite se instalează acidemia (pH actual al sîngelui periferic scăzut).

④ **Pierderi crescute de apă și electroliți : deshidratarea acută.** Hiperglicemia reprezintă o cauză de diureză osmotică, consecutiv căreia se pierd prin urină cantități crescute de apă și electroliți (Na+, K+). De asemenea, eliminarea crescută a sodiului sub formă de sare de sodiu a acetonei contribuie la deficitul acestui ion în acidocetoza diabetică. Tipul de deshidratare realizat în acidocetoza diabetică este particular : deshidratare hipertonă (prin hiperosomolaritate indusă de hiperglicemie), dar cu hiponatremie.

*Glicozuria.* Excesul de glucoză în sînge (valori de peste 180 mg%) depășește pragul renal pentru glucoză ; în aceste condiții apare glicozuria.

**În consecință,** *tulburările metabolice definitorii ale diabetului zaharat la copil sînt : hiperglicemia ; glicozuria ; cetoza (cetonemia, cetonuria) ; acidoza (acidemia) metabolică ; deshidratarea.*

*Modificările metabolice concomitente* sînt reprezentate de :

— scăderea formării trigliceridelor și creșterea mobilizării acizilor grași liberi (AGL) la nivelul țesutului adipos periferic ;

— scăderea sintezei de proteine și creșterea utilizării aminoacizilor pentru gluconeogeneză la nivelul ficatului ; tulburările metabolismului proteic explică tulburările de creștere somatică și cașexia întîlnite în diabetul zaharat juvenil decompensat ;

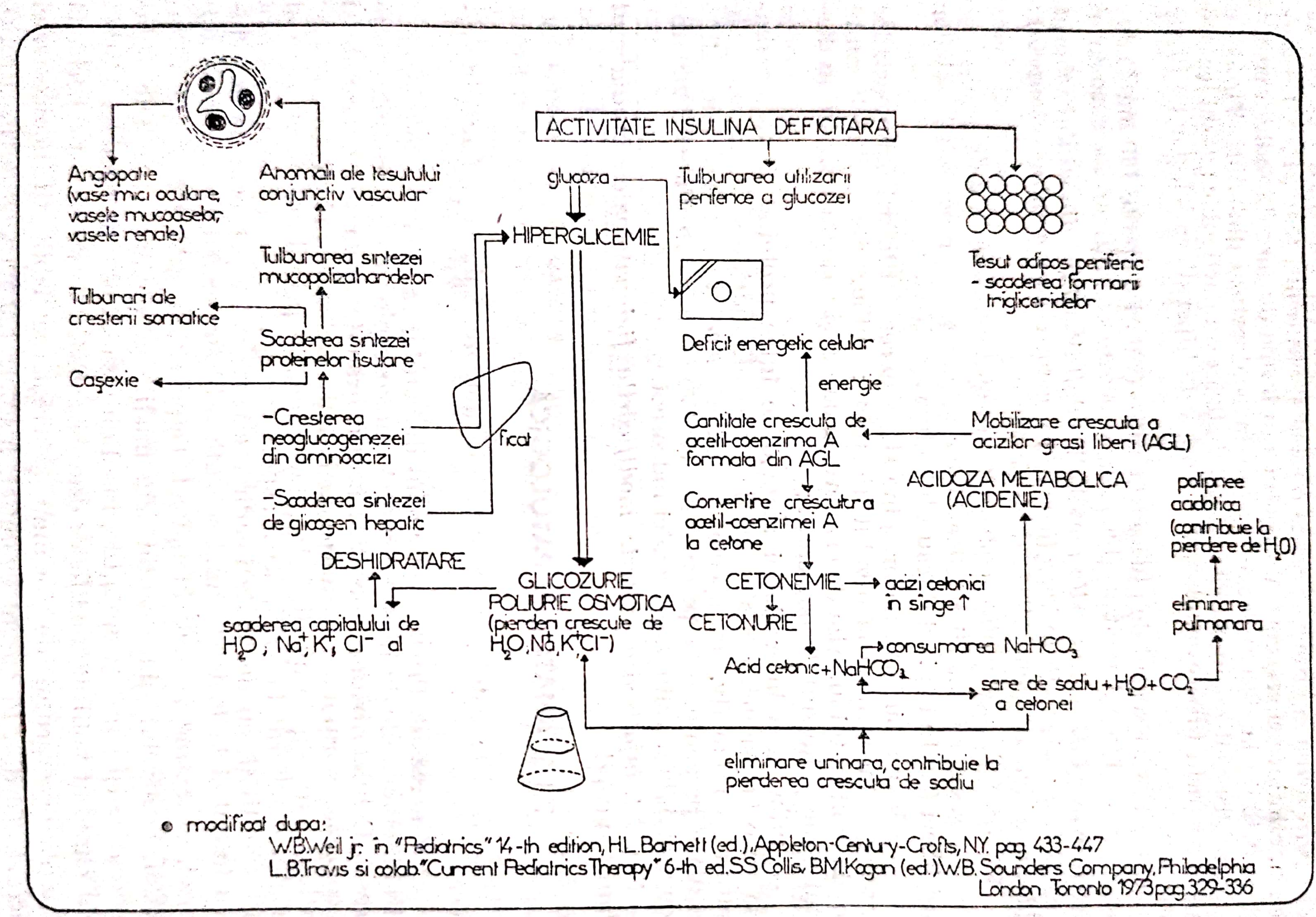
— tulburarea interrelației metabolice între proteine și hidrocarbonate duce la perturbarea sintezei de mucopolizaharide și la anomalii ale țesutului conjunctiv, în special vascular. Aceasta explică anomaliile vasculare prezente, e drept cu o frecvență mai mică în diabetul zaharat al copilului, la nivelul vaselor mici îndeosebi.

*Fig. 3.2. înfățișează sintetic modificările fiziopatologice în diabetul zaharat la copil.*

### 3.1.6. ANATOMIE PATOLOGICA

Modificările patologice esențiale în diabetul zaharat infantil interesează :

a) **Pancreasul.** Precoce, în cursul diabetului zaharat la copil, examenul anatomopatologic macroscopic și microscopic al pancreasului este normal. Celulele beta-pancreatice conțin granule în cantități normale și de colorație normală. Cercetarea activității biologice indică prezența de cantități normale de insulină. Pe plan clinic, în primii ani de evoluție ai diabetului zaharat la copil, acest aspect corespunde la tendința unei mai mari stabilități, cu nevoi de insulină scăzute după perioada de dezechilibru inițial și la incidența mai scăzută a hiperglicemiei severe și acidocetozei, exceptînd accesul inaugural. După cîțiva ani de evoluție a diabetului, la nivelul pancreasului apar modificări notabile : celulele beta-pancreatice își pierd granulațiile, insulina nu mai este detectabilă. Caracterul clinic al bolii se modifică : este caracteristică în această perioadă creșterea necesarului de insulină și creșterea labilității homeostaziei glucozei. Tardiv, în cursul evoluției, insulele Langerhans devin atrofice și fibrotice.


ACTIVITATE INSULINA DEFICITARA
glucoza
Tulburarea utilizarii periferice a glucozei
Tesut adipos periferic
- scaderea formarii trigliceridelor
HIPERGLICEMIE
Deficit energetic celular
energie
Cantitate crescuta de acetil-coenzima A formata din AGL
Mobilizare crescuta a acizilor grasi liberi (AGL)
Convertire crescuta a acetil-coenzimei A la cetone
ACIDOZA METABOLICA (ACIDENIE)
polipnee acidotica (contribuie la pierdere de H2O)
CETONEMIE
acizi cetonici în singe ↑
CETONURIE
consumarea NaHCO3
Acid cetonic + NaHCO3
sare de sodiu a cetonei + H2O + CO2
eliminare pulmonara
eliminare urinara, contribuie la pierderea crescuta de sodiu
GLICOZURIE
POLIURIE OSMOTICA
(pierderi crescute de H2O, Na+, K+, Cl−)
DESHIDRATARE
scaderea capitalului de H2O ; Na+, K+, Cl− al
Angiopatie (vase mici oculare, vasele mucoaselor, vasele renale)
Anomalii ale tesutului conjunctiv vascular
Tulburarea sintezei mucopolizaharidelor
Tulburari ale cresterii somatice
Scaderea sintezei proteinelor tisulare
Caşexie
-Cresterea neoglucogenezei din aminoacizi
ficat
-Scaderea sintezei de glicogen hepatic

• modificat după:
W.B.Weil jr. în "Pediatrics" 14-th edition, H.L.Barnett (ed.), Appleton-Century-Crofts, N.Y. pag. 433-447
L.B.Travis şi colab. "Current Pediatrics Therapy" 6-th ed. S.S Collis, B.M.Kagan (ed.) W.B. Saunders Company, Philadelphia London Toronto 1973 pag. 329-336

*Fig.* 3.2. **Modificări fiziopatologice în diabetul zaharat la copil.**

b) **Vasele sanguine mici.** În diabetul zaharat al copilului pot fi detectate anomalii vasculare, localizate în special la nivelul vaselor mici oculare, vaselor mucoaselor și vaselor renale, caracterizate prin : spasm, obliterare, edem localizat. Prezența lor deja în momentul diagnosticului la mulți copii ridică întrebarea dacă tulburările metabolismului hidrocarbonatelor și lipidelor, și anomaliile vasculare sînt leziuni independente ale unei cauze comune sau dacă sînt legate între ele patogenic. Trebuie subliniată încă o dată frecvența mai mică a anomaliilor vasculare în diabetul zaharat al copilului, spre deosebire de boala adultului.

c) **Rinichiul.** Semnele clinice ale interesării renale la copiii cu diabet zaharat sînt extrem de rare. Histologic însă, pot fi detectate anomalii renale precoce în cursul diabetului, ca și la bolnavi în stadiul subclinic. Puncția biopsie renală demonstrează precoce : îngroșarea focală a membranelor bazale glomerulare, tumefierea focală a axelor mezangiale, depozite hialine la nivelul polului vascular. Studiul electronomicroscopic arată acumularea de material dens la nivelul membranei bazale, și între celulele mezangiale, de asemenea încă din stadiile precoce ale bolii. Trebuie menționată, de asemenea, frecvența cu care se întîlnesc modificări de tip pielonefritic la bolnavii cu diabet zaharat (infecțiile urinare sînt o complicație frecventă a diabetului zaharat).

### 3.1.7. STADIALIZAREA DIABETULUI ZAHARAT AL COPILULUI („EVOLUȚIA NATURALĂ A DIABETULUI JUVENIL")

Studiile privind evoluția naturală a diabetului zaharat la copil au permis o mai bună înțelegere a bolii și aplicarea unei terapeutici mai adecvate. Stadializarea diabetului zaharat juvenil cunoaște următoarele etape :

**Prediabetul.** Este perioada de viață cuprinsă de la naștere pînă în momentul în care pot fi demonstrate primele tulburări ale metabolismului hidrocarbonatelor. Există tulburări : activitate insulinică crescută a serului *(insulinlike),* niveluri crescute de antagoniști în sînge. În acest stadiu diabetul este total asimptomatic, iar mijloacele obișnuite de diagnostic de laborator al unei stări diabetice (glicemia *à jeun,* testul de încărcare cu glucoză, testul hiperglicemiei provocate cu cortizon) dau relații normale. De subliniat că încă în acest stadiu pot apare deja modificările vasculare caracteristice (vezi mai sus). Poate dura luni sau ani de zile.

**Diabetul subclinic.** Constituie perioada următoare, în care metabolismul hidrocarbonatelor poate fi temporar anormal în prezența infecțiilor acute sau altor situații *stress*-ante (intervenții chirurgicale, traumatisme). Poate exista hiperglicemie și glicozurie în cursul unei perioade de *stress ;* de asemenea testul de toleranță cu glucoză poate fi pozitiv în această perioadă. Modificările descrise mai sus sînt însă rapid reversibile spontan.

Dr. Mariana Nica

Mijloacele specifice de explorare a homeostaziei glicemice sînt astfel modificate în stadiul subclinic :

a) testul hiperglicemiei provocate cu cortizon-patologic[*] ; b) testul de încărcare cu glucoză — normal (în afara perioadelor de *stress*) ; c) glucoza sanguină *à jeun* normală (în afara perioadelor de *stress*). Durata acestei perioade este de luni sau ani de zile.

**Diabetul latent.** În evoluția diabetului zaharat infantil, diabetul latent constituie stadiul următor în care dereglarea metabolismului hidrocarbonatelor se manifestă prin apariția de glicemii crescute postprandial cu apariția glicozuriei. Pot apărea, de asemenea, episoade hipoglicemice postprandiale manifeste clinic (paloare, anxietate, tremurături, senzație de foame imperioasă, transpirații abundente, slăbiciune). Testul de încărcare cu glucoză[**] este patologic ; glicemia *à jeun* este însă normală. Durata obișnuită a acestui stadiu este de zile-luni.

**Diabetul clinic manifest.** Debutul diabetului zaharat la copil este în general brusc și tranziția de la stadiul latent spre cel clinic manifest este frecvent precipitată de un *stress* (infecție acută, *stress* emoțional etc.). Manifestările clinice ale diabetului manifest și modificările de laborator caracteristice vor fi discutate la tabloul clinic. Această perioadă are două subdiviziuni :

a) „Diabetul parțial", cu o durată cuprinsă între 2 luni și 2 ani, caracterizat printr-o mai mare stabilitate a tabloului clinic (cu excepția episodului inaugural, tendința la hiperglicemie și cetoză mai redusă) și prin faptul că organismul reacționează ca și cum ar exista secreție endogenă de insulină (necesar de insulină exogenă relativ stabil, în jur de 0,5 u./kg) în general mai scăzut ca în etapa următoare, cu excepția acidocetozei inițiale.

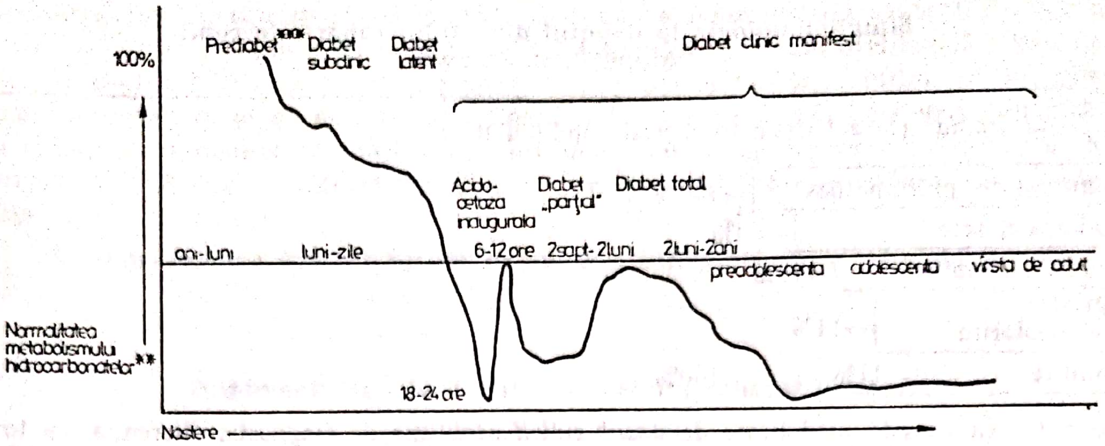
b) „Diabetul total" în continuare, caracterizat prin insulinolabilitate, frecvență mai mare de apariție a hiperglicemiei și acidocetozei, necesar de insulină exogenă crescut, secreția endogenă fiind foarte scăzută sau nulă.

Fig. 3.3 înfățișează „evoluția naturală" a diabetului zaharat la copil.

---

[*] *Testul hiperglicemiei provocate cu cortizon :* constă în administrarea de 50 mg-cortizon *per os*, cu 8 ore și 2 ore înainte de încărcare orală cu glucoză (sub 6 ani dozele de Δ-cortizon se reduc la 1/2 !). Se determină glicemia la 0, 30, 60, 120, 180 minute după administrarea glucozei. Răspunsul normal constă în obținerea unui vîrf la 60 min cu valori mai mici de 180 mg%, întoarcerea la valori de cca 110 mg% la 120 min și absența hipoglicemiei la 180—300 min. Se testează efectul *stress*-ului cortizonic asupra toleranței unei încercări orale de glucoză. Patologic se obțin valori ale vîrfului hiperglicemic de peste 180 mg%, revenire prelungită a glicemiei la valori normale, hipoglicemie reacțională la 180—300 minute.

[**] *Testul de încărcare orală cu glucoză.* Studiază transportul și utilizarea celulară a glucozei. Constă în administrarea *per os* a 1,75 g glucoză/kg, dizolvată în 200 ml apă. Se recoltează sînge pentru determinarea glicemiei la 0, 30, 60, 120, 180 min (eventual 240, 300 min). Rezultatele normale și patologice sînt aceleași ca la testul cu cortizon.



* - dupa W.B.Weil jr in „Pediatrics", 14-th edition, H.L. Barnett (editor), Appleton-Century-Crofts, New-York 1968, pag. 433-447.

** - prin aceasta notiune autorul denumeste capacitatea generala a organismului de a metaboliza hidrocarbonatele eficient si adecvat.

*** - datele definitorii ale fiecarui stadiu de evolutie sint prezentate in text.

*Fig. 3.3.* „Evoluția naturală" a diabetului zaharat la copil.

## 3.1.8. CLINICA DIABETULUI ZAHARAT AL COPILULUI. MODALITĂȚI ȘI SIMPTOME DE DEBUT

Problema depistării precoce a diabetului zaharat este foarte importantă la copil și se lovește încă de numeroase dificultăți. Datele unui studiu pe un număr mare de cazuri evidențiază faptul că la aproximativ 45% din copii diagnosticul se pune numai după ce s-au instalat precoma sau coma diabetică și că procentajul de depistare tardivă este cu atît mai mare cu cît vîrsta copilului este mai mică (63% pentru debut între 1—2 ani). De asemenea, mortalitatea este mare în diabetul zaharat la copil prin complicațiile stadiului inițial al bolii : 15% din mortalitatea copilului diabetic e dată de complicațiile inițale (Krainick și Struwe). Diagnosticul bolii la copil este îngreuiat în bună măsură de faptul că manifestările la debut sînt diferite de cele de la adult.

Într-un studiu pe 684 de cazuri, Struwe găsește 3 modalități relativ tipice de debut ale diabetului zaharat la copil :

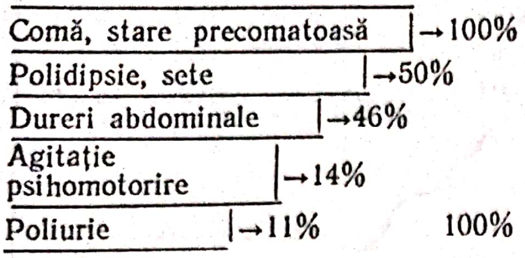
**a) Tipul „rapid".** Interesează în special, dar nu exclusiv, vîrsta de copil mic. Frecvența înregistrată a fost de 4%. Evoluția debutului este deosebit de rapidă : în 24—36 de ore se ajunge la comă diabetică. Exsicoza se instalează rapid, fără vărsături sau diaree ; tulburările de conștiență stau pe primul plan. Setea și durerile abdominale se întîlnesc la jumătate din bolnavi ; poliuria nu este remarcată adesea. *De notat că această modalitate de debut constituie cauza neexplicată de deces la copilul mic sau este interpretată ca „toxicoză de etiologie neprecizată", „encefalită" etc.*

Simptomele caracteristice acestui tip de debut sînt înfățișate în tabelul 3.3.

*Tabelul 3.3*

**Simptomatologia la debutul diabetului zaharat la copil**
(după F. E. Struwe)

a) *Tipul „rapid“* (caracteristic în special copilului mic)



De notat că această modalitate de debut ridică probleme de diagnostic diferențial cu toxicoza de alte etiologii, sindroamele encefalitice ş.a. Poate constitui cauză de deces neexplicat (evoluția spre stare comatoasă este foarte rapidă: 24—36 de ore)

b) **Tipul „intermediar“.** Este cel mai frecvent la copil (modalitate de debut pentru 89,7% cazuri). De la apariția primelor semne clinice pînă la stabilirea diagnosticului trec, de obicei, 2—4 pînă la 6—8 săptămîni. În acest interval de timp, se înregistrează simptomele tipice: polidipsia, poliuria, scăderea ponderală, scăderea capacității de efort: astenie + pierderea capacității de concentrare.

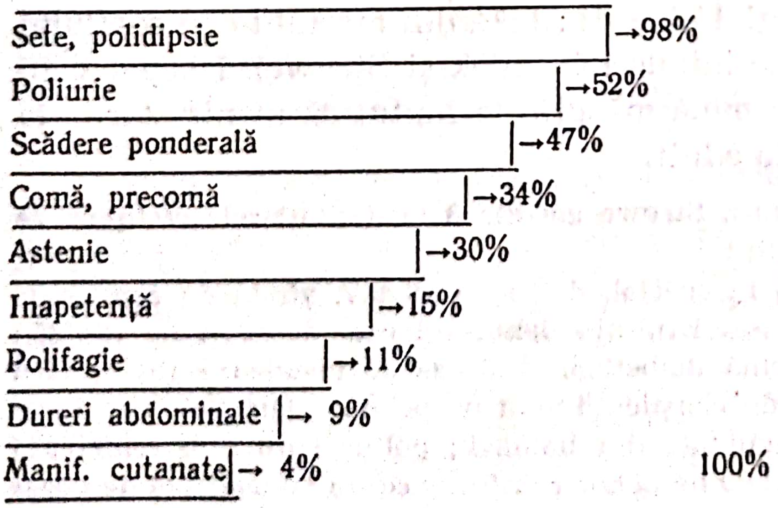
Totuşi, chiar în acest tip de debut, diagnosticul este stabilit la 1/3 din copii abia o dată cu instalarea stării precomatoase sau comatoase. Ca probleme de diagnostic diferențial, de notat că simptomatologia abdominală — confundată cu iritația peritoneală — joacă un rol fatal.

Simptomele caracteristice acestui tip de debut sînt înfățișate în tabelul 3.4.

*Tabelul 3.4*

**Simptomatologia la debutul diabetului zaharat la copil**
(după F. E. Struwe)

b) *Tipul „intermediar“* (cea mai frecventă modalitate: 89,7%)



Principala problemă de diagnostic diferențial este reprezentată de durerile abdominale. Interpretarea lor ca semne de iritație peritoneală este fatală.

c) **Tipul „prelungit"** (lent). Este relativ rar : 6,3% din cazuri. Este întîlnit în special la copiii mai mari și adolescenți (debut în a doua decadă de viață). Evoluția semnelor clinice pînă în momentul instalării tabloului tipic este prelungită : 3—6 luni pînă la 1—2 ani. Semnele caracteristice sînt : setea și poliuria, inițial puțin manifeste, accentuîndu-se progresiv ; se notează slăbire progresivă. Scăderea capacității de efort, ca și foamea și inapetența sînt următoarele simptome ca frecvență. Nu rareori se întîlnesc manifestări cutanate : prurit ± dermită secundară sau piodermită.

Simptomatologia acestui tip de debut este înfățișată în tabelul 3.5.

*Tabelul 3.5*

**Simptomatologia la debutul diabetului zaharat la copil**
**(după F. E. Struwe)**

| c) *Tipul „prelungit"* (6,3%, întîlnit îndeosebi în cazul debutului în a doua decadă a vieții) | |
|---|---|
| Sete, polidipsie | →100% |
| Scădere ponderală | →60% |
| Poliurie | →55% |
| Astenie fizică și psihică | →36% |
| Foame, polifagie | →29% |
| Inapetență | →24% |
| Comă, precomă | →19% |
| Manifestări cutanate* | →14% |
| Manifestări abdominale | →5% |
| | 100% |

* constau în prurit ± dermită sau piodermită

**Severitatea inițială a afecțiunii.** Autorii contemporani diferențiază patru clase de severitate inițială a afecțiunii :

*a)* **Hiperglicemie cu glicozurie,** modalitatea cea mai ușoară de tulburare a metabolismului hidrocarbonatelor în momentul diagnosticului. Pe primul plan se află : poliuria, polidipsia, polifagia, scăderea ponderală, astenia marcată.

*b)* **Hiperglicemie + glicozurie + cetoză.** Manifestările clinice sînt dominate de cetoză : dureri abdominale, anorexie, vărsături, cetonurie.

*c)* **Hiperglicemie + glicozurie + cetoză + acidoză,** în care tabloul este dominat alături de semnele de cetoză — de manifestările acidozei metabolice : hiperpnee, dispnee, fatigabilitate.

*d)* **Hiperglicemie + glicozurie + acidocetoză + comă** (sau precomă). Constituie stadiul cel mai sever de tulburare a metabolismului hidrocarbonatelor în momentul diagnosticului și este dominat de modificările stării de conștiență.

*Este de subliniat faptul că această stadializare inițială în funcție de severitatea diabetului zaharat la copil nu are doar valoare teoretică, ci ea ghidează terapeutica* (atitudinea inițială, dozele de insulină în primele 24 de ore pentru echilibrare etc.).

## 3.1.9. DIAGNOSTIC

### 3.1.9.1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul în diabetul zaharat juvenil se face cu atît mai ușor, cu cît bolnavul se prezintă la medic într-un stadiu mai avansat. În cazul prezenței hiperglicemiei cu glicozurie, cetoză și acidoză metabolică, diagnosticul este ușor de făcut. În stadiile mai ușoare, pot exista dificultăți considerabile, care sînt în parte amintite la modalitățile de debut, sau vor fi înfățișate ulterior (vezi diagnosticul diferențial). Stabilirea diagnosticului se face pe baza datelor clinice și de laborator caracteristice.

Dintre *datele clinice* au valoare pentru diagnostic următoarele: *a*) precoma sau coma, însoțite de semne clinice de deshidratare extracelulară, semne clinice de cetoză, polipnee acidotică și prezența în anamneză a polidipsiei, poliuriei (de notat că diureza este mult timp păstrată, în ciuda semnelor de deshidratare extracelulară), polifagiei, scăderii ponderale, asteniei ; *b*) polipneea acidotică, însoțită de semne clinice de cetoză (halenă acetonemică a respirației, miros de mere intrate în fermentație, aromatic, dulceag-acrișor) ; *c*) polidipsia, poliuria, polifagia (la copil poate exista și anorexie !), scăderea ponderală, astenia (fatigabilitatea) marcată.

### 3.1.9.2. SEMNELE DE LABORATOR CARACTERISTICE

Sînt reprezentate de :

*a*) testele ce demonstrează incapacitatea metabolizării adecvate și eficiente a hidrocarbonatelor (testul de încărcare cu glucoză, testul de încărcare cu glucoză și cortizon*). Ele au valoare deosebită, în special în stadiile precoce ale bolii, folosirea lor fiind utilă ca test *screening* în cazuri țintite pentru diagnosticarea diabetului latent sau subclinic asimptomatic ; *b*) demonstrarea prezenței de glucoză în urină. Este un test util în stadiul de diabet clinic manifest ; nu este adecvat pentru *screening* în colectivități, depistînd numai cazurile cu debut prelungit, care sînt rare la copil ; *c*) dozarea glicemiei *à jeun*, de asemenea utilă în stadiul de diabet clinic manifest.

---

* Tehnica executării lor este descrisă la capitolul tratînd stadialitatea diabetului zaharat la copil („evoluția naturală").

*Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat* la copil : vezi tabelul 3.6.

*Tabelul 3.6*

**Criteriile de diagnostic în diabetul zaharat la copil**

1. *Semne clinice caracteristice :*
   - Precoma sau coma, însoțite de semne de deshidratare extracelulară, polipnee acidotică, semne clinice de cetoză
   - Polipneea acidotică și semnele clinice de cetoză (halenă acetonemică a respirației)
   - Polidipsia, poliuria, polifagia (la copil poate exista și anorexie !), scăderea ponderală
2. *Examene de laborator caracteristice :*
   - Testele ce demonstrează incapacitatea metabolizării adecvate și eficiente a hidrocarbonatelor: testul de încărcare cu glucoză, testul de încărcare cu glucoză și cortizon.
     — Specificitate mare, îndeosebi în stadiile precoce
     — Indicate ca teste *screening* în diagnosticul diabetului preclinic, latent și subclinic asimptomatic în cazuri țintite:
       a) copiii părinților diabetici
       b) gemeni univitelini, dintre care unul are diabet zaharat
       c) ori de cîte ori există manifestări clinice care ridică suspiciunea diabetului zaharat (polidipsie, poliurie, polifagie, scădere ponderală, astenie marcată, crize hipoglicemice postprandiale)
       d) la cei la care se depistează ocazional, cu ocazia unui *stress* (infecție, traumatism deshidratare acută) glicozurie și/sau hiperglicemie
   - Glicozuria (nu este adecvată pentru screening)
   - Glicemia *à jeun* (hiperglicemia *à jeun* e prezentată, de asemenea, doar în stadiile tardive)

## 3.1.10. PROBLEME DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Dificultățile de diagnostic sînt legate de :

a) *Diagnosticul comei inițiale. Manifestări similare se pot întîlni în unele intoxicații accidentale* (îndeosebi intoxicația salicilică, care are în comun deshidratarea, poliuria, acidoza ; circumstanțele etiologice și testarea urinii cu Phenistix$^{(R)}$ : colorația violetă, dozarea salicilemiei le diferențiază), *meningoencefalite* (P.L.), *alte cauze neurologice* (rupturi vasculare, ECA infecțios etc.) în care datele clinice și explorările neurologice pun diagnosticul corect).

b) Diagnosticul diferențial al diabetului zaharat la debut, legat de unele particularități clinice (abdomen acut, asemănarea cu toxicoza sugarului, encefalite, cetoze de alte etiologii).

| | *Circumstanțe de apariție* | *Modalitate de instalare a comei* | *Semne premonitorii**** |
|---|---|---|---|
| Coma hiperglicemică* (acidocetozică) | — diabet zaharat cunoscut, neglijat<br>— infecție intercurentă, traumatism, *stress* psihic intens | — progresivă, de obicei | — anoxerie<br>— vărsături<br>— polipnee, dispnee<br>— obnubilare, somnolență |
| Coma hipoglicemică** | — diabet zaharat cunoscut, tratat cu insulină în doze mari<br>— aport alimentar scăzut, efort fizic crescut<br>— vărsături, limitare a aportului | — bruscă, de obicei | — foame<br>— tremurături<br>— transpirații abundente<br>— tulburări vizuale (diplopie, vedere încețoșată)<br>— iritabilitate, mici tulburări emoționale<br>— confuzie mentală |

* Aspectul general este de copil serios bolnav.
** Aspectul general este mai degrabă de copil sănătos care a leșinat.
*** Semne de „alarmă“ în caz de hipoglicemie.

c) Diagnosticul diferențial al unor simptome (polidipsia și poliuria pot fi întîlnite și în diabetul insipid hipofizar sau nefrogen, diabetul zaharat este doar una din cauzele scăderii ponderale sau cașexiei la copil etc.). În aceste ultime situații de diagnostic diferențial trebuie gîndit totdeauna la posibilitatea unui diabet zaharat și practicate explorările specifice, alături de o anamneză și un examen clinic atente.

d) Diagnosticul diferențial între coma hipo- și hiperglicemică la un diabetic cunoscut. Elementele de diagnostic diferențial între coma hiper- și hipoglicemică sînt înfățișate în tabelul 3.7.

e) Diagnosticul diferențial cu acidozele metabolice din bolile ereditare de metabolism. Caracteristicile biologice comune ale acestui grup eterogen de afecțiuni, constau în : pH sanguin $< 7{,}30$, $pCO_2 > 30$ mmHg. (tendință de compensare respiratorie a acidozei metabolice cu hipocapnie consecutivă), bicarbonat $< 15$ mEq/l, pH urinar acid (efort renal de economisire a bicarbonaților) și prezența „hiatusului“ anionic („gaură“ anionică). În

*Tabelul 3.7*

**între coma hiper- și hipoglicemică**

| *Examen obiectiv* | | | | | | | *Date de laborator importante* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Tegumente* | *Extremități* | *TA* | *Pupile* | *Rot* | *Semne piramidale* | *Alte semne clinice importante* | |
| — uscate<br>— pliu cutanat persistent (semne de deshidratare acută) | reci, cianotice | ↓ | în funcție de profunzimea comei | ↓ | — | — vărsături<br>— polipnee acidotică<br>— SDA cu diureză păstrată<br>— colaps | — hiperglicemie (>120 mg%)<br>— glicozurie<br>— cetoză<br>— acidoză metabolică |
| — umede (transpirație vîscoasă)<br>— reci<br>— pliu cutanat elastic (absența SDA) | reci | N sau ↑ | dilatate precoce (midriază) | ↑ | + | — convulsii, mioclonii<br>— respirație normală<br>— absența vărsăturilor | — hipoglicemie (<40 mg%)<br>— absența glicozuriei cetozei și acidozei |

condiții normale suma anionilor plasmatici este egală cu suma cationilor, conform ecuației :

$$Cl^- + CO_3H^- + proteine = Na^+ + K^+$$

În acidozele metabolice, acumularea de cataboliți acizi anormali (lactic, acetilactic, β-hidroxibutiric, sulfat, fosfat etc.), care nu sînt dozați în condiții de laborator uzuale (și rămîn ca atare „mascați“), înlocuiesc anionul bicarbonic ($CO_3H^-$), acesta din urmă generînd bioxidul de carbon, care este eliminat pulmonar prin hiperpnee. În acest fel suma anionilor din ecuația anterioară devine inferioară sumei cationilor, realizînd fenomenul de „gaură‘ anionică. În realitate deficitul anionic este doar aparent, el fiind de fapt reprezentat de acumularea anormală de cataboliți acizi din grupul celor enunțați anterior. Prezența sau absența cetozei cu sau fără hiperlactacidemie, diferențiază în cadrul acidozelor metabolice ereditare, patru tipuri distincte : I, II, III și IV (fig. 3.4).

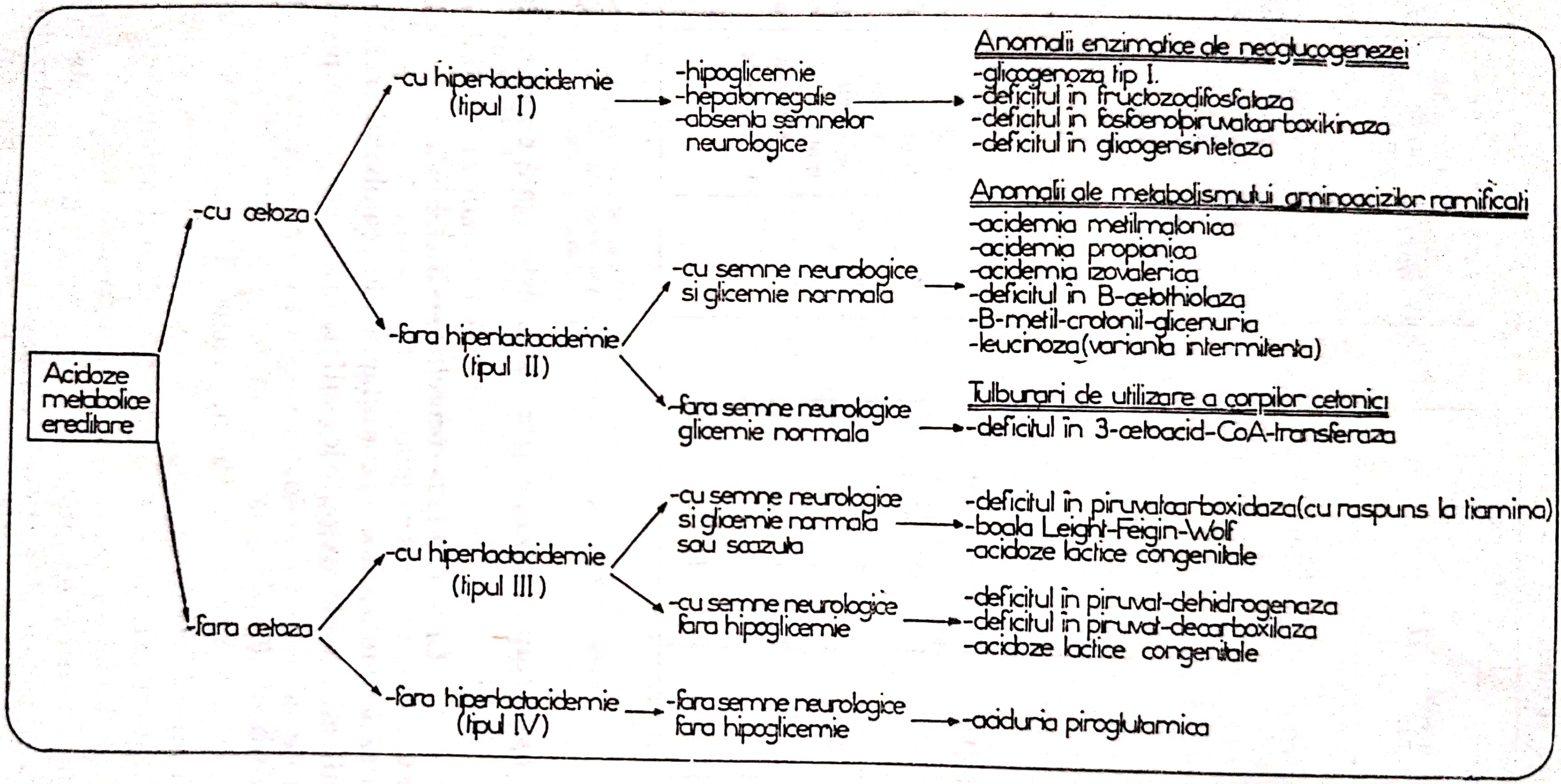

Acidoze metabolice ereditare
-cu cetoza
-fara cetoza
-cu hiperlactacidemie (tipul I)
-fara hiperlactacidemie (tipul II)
-cu hiperlactacidemie (tipul III)
-fara hiperlactacidemie (tipul IV)
-hipoglicemie
-hepatomegalie
-absenta semnelor neurologice
-cu semne neurologice si glicemie normala
-fara semne neurologice glicemie normala
-cu semne neurologice si glicemie normala sau scazuta
-cu semne neurologice fara hipoglicemie
-fara semne neurologice fara hipoglicemie
Anomalii enzimatice ale neoglucogenezei
-glicogenoza tip I.
-deficitul in fructozodifosfataza
-deficitul in fosfoenolpiruvatcarboxikinaza
-deficitul in glicogensintetaza
Anomalii ale metabolismului aminoacizilor ramificati
-acidemia metilmalonica
-acidemia propionica
-acidemia izovalerica
-deficitul in B-cetothiolaza
-B-metil-crotonil-glicenuria
-leucinoza(varianta intermitenta)
Tulburari de utilizare a corpilor cetonici
-deficitul in 3-cetoacid-CoA-transferaza
-deficitul in piruvatcarboxidaza(cu raspuns la tiamina)
-boala Leight-Feigin-Wolf
-acidoze lactice congenitale
-deficitul in piruvat-dehidrogenaza
-deficitul in piruvat-decarboxilaza
-acidoze lactice congenitale
-aciduria piroglutamica

*Fig. 3.4.* Acidoze metabolice de origine ereditară.

Principalele caracteristici clinice, ca și unele trăsături biologice particulare pe grupe de afecțiuni sau entități separate, sînt prezentate în tabelele 3.8, 3.9, 3.10 și 3.11.

*Tabelul 3.8*

**Acidoze metabolice de origine ereditară (Tipul I).**
**Principalele caractere ale deficitelor enzimatice ale neoglicogenezei**
(Tablou de convulsii hipoglicemice cu hepatomegalie)

*Caractere comune*

Debut frecvent neonatal
Interval liber scurt (24—48 h)
Convulsii hipoglicemice
Constituirea rapidă a hepatomegaliei
Hipoglicemie severă declanșată de post
Acidoză metabolică cu cetoză și hiperlactacidemie
Ameliorarea remarcabilă prin aport glucozat (enteral sau parenteral)
Semne neurologice discrete sau absente cu excepția convulsiilor

*Caractere particulare*

| | |
|---|---|
| Glicogenoza tip I (deficitul în glucozo-6-fosfatază) | Hipoglicemie majoră *à jeun*<br>Absența răspunsului la glucagon<br>Cetonurie moderată |
| Deficitul în fructozo-1-6-difosfatază | Posibilitatea formelor cu debut tardiv<br>Hipoglicemie indusă de fructoză<br>Răspuns normal la glucagon după un prînz, cu absența răspunsului la glucagon în stare de post |
| Deficitul în fosfoenolpiruvat carboxikinază (FEPCK) | Răspuns glicemic normal la încărcarea cu fructoză<br>Lipsa răspunsului glicemic la alanină |
| Deficitul în glicogensintetază | Hipoglicemie moderată<br>Acidoză ușoară<br>Absența răspunsului la glucagon |
| Maladii înrudite, în care deficitele enzimatice nu sînt demonstrate | Forme familiale de hipoglicemie funcțională cu cetoză<br>Acidoză lactică idiopatică recurentă |

f) Diagnosticul diferențial al hiperglicemiei diabetice cu hiperglicemiile tranzitorii este înfățișat în tabelul 3.12.

Importanța practică a acestor hiperglicemii tranzitorii este triplu: ele pot releva un diabet zaharat latent, pot constitui cauza declanșantă a unei come hiperosmolare (de obicei la indivizi cu diabet zaharat latent), sau pot produce o hiperosmolaritate benignă tranzitorie.

g) Diagnosticul diferențial al glucozuriei diabetice cu melituriile și situațiile patologice însoțite de eliminarea urinară de corpi reductori, este prezentat în tabelul 3.13.

*Tabelul 3.*

### Acidoze metabolice ereditare tip II.
### Principalele caracteristici ale deficienţelor enzimatice ale catabolismului aminoacizilor ramificaţi

*Caractere comune*

Realizează două tipuri de forme: neonatale şi tardive, intermitente
Semne neurologice grave: comă, hipertonie, mişcări anormale, ataxie
Absenţa sau raritatea convulsiilor
Examen visceral negativ
Evoluţie în puseuri spontane sau declanşate de agresiuni intercutanate
Acidoză metabolică cu cetonurie particulară (lanţuri lungi) (cu excepţia leucinozei)
Hiperglicinemie frecventă la cromatografie (cu excepţia leucinozei)
Hiperamoniemie frecventă (cu excepţia leucinozei)
Posibilitatea leuconeutropeniei şi trombocitopeniei (cu excepţia leucinozei)
Slabă eficacitate a tratamentului simptomatic asupra semnelor clinice
Risc important de retard psihic

*Caractere particulare*

| | |
|---|---|
| Acidemia metilmalonică (metil-malonil-CoA-izomeraza şi metil-malonil-CoA-racemaza) | Posibilitatea formelor sensibile la vitamina $B_{12}$ |
| Acidemia propionică (propionil-CoA-carboxilaza) | Posibilitatea formelor sensibile la biotină |
| Acidemia izovalerică (izovaleril-CoA-dehidrogenaza) | Urini cu miros de picioare transpirate |
| B-metilcrotonil glicinuria (B-metil-crotonil-CoA-carboxilaza) | Acidoză uşoară. Urini cu miros de pisică<br>Posibilitatea de forme sensibile la biotină |
| Deficitul de β-cetotiolază | Nediferenţiată clinic de acidemia propionică şi metilmalonică |
| Leucinoza (decarboxilaza-cetoacizilor ramificaţi) | Acidemie uşoară în formele neonatale<br>Reacţie la DNPH intens pozitivă<br>Urini cu miros de zahăr ars<br>Posibilitatea de forme sensibile la tiamină |

*Tabelul 3.10*

### Acidoze metabolice ereditare tip III. Tulburări de utilizare a corpilor cetonici

*Deficitul de 3-cetoacid-CoA-transferază; caracteristici clinico-biologice:*
Realizează două tipuri (forme): neonatală şi tardivă, intermitentă
Absenţa sau discreţia semnelor neurologice, în afara acelora determinate de acidoză
Absenţa arieraţiei mintale
Evoluţia în puseuri declanşate de infecţii, post şi prînz bogat în proteine
Acidoză metabolică — severă
Cetonurie intensă şi permanentă
Eficacitatea tratamentului simptomatic şi a regimului bogat în glucoză
Absenţa leucopeniei, trombopeniei şi hiperamoniemiei
Absenţa hipoglicemiei şi hiperlactacidemiei
Deficit enzimatic demonstrabil pe culturi de fibroblaştri cutanaţi şi în rinichi sau creier

*Tabelul 3.11*

### Acidoze metabolice ereditare (alte forme)

Acidoze lactice și hiperlactacidemii ereditare (cu excepția formelor asociate cu hipoglicemie și cetoză)

| *Denumirea bolii* | *Deficitul enzimatic* |
|---|---|
| 1. „Hiperlactacidemii congenitale“<br>Acidoză lactică majoră<br>Hiperlactacidemie izolată<br>Importanța semnelor neurologice<br>Arierație mintală cvasiconstantă<br>Debut frecvent neonatal<br>Evoluție fatală în 1–3 ani | O observație cu deficit de piruvat-dehidrogenază<br>O observație cu anomalie a neoglucogenezei<br>Cel mai frecvent, deficitul enzimatic rămîne necunoscut |
| 2. Acidoza lactică neonatală sensibilă la tiamină | Deficit de piruvatcarboxilază |
| 3. Ataxie cu reșute cu hiperpiruvicemie și hiperalaninemie | |
| 4. Encefalopatia necrozantă subacută Leigh-Feigin-Wolf | Piruvat-decarboxilază |
| 5. Maladii neuromusculare diverse<br>— Friedreich<br>— Werdnig-Hoffman<br>— Kugelberg-Welander<br>— Distrofia musculară progresivă<br>— Miopatii diverse | Piruvat-carboxilaza |

*Tabelul 3.12*

### Clasificarea hiperglicemiilor tranzitorii

(după Mincu I., Ionescu-Tîrgoviște C.) 1974

I. *Hiperglicemii tranzitorii prin insuficienta dezvoltare a pancreasului endocrin** (diabetul tranzitoriu al nou-născutului)

II. *Hiperglicemiile tranzitorii prin suprasolicitare pancreatică*
  1. Aport excesiv de glucoză intravenos
    a) Alimentație intravenoasă hiperosmolară, hiperglucidică
    b) Hemodializă
  2. Medicație hiperglicemiantă
    a) Corticoterapie
    b) Diuretice tiazidice
    c) Diuretice netiazidice (clortalidona)

III. *Hiperglicemii tranzitorii prin inhibiție pancreatică*
  1. Tratament cu diazoxid
  2. Tratament cu difenilhidantoină

IV. *Hiperglicemii tranzitorii prin stress (hiperadrenergice)*
  1. Traumatisme craniene și accidente vasculare cerebrale
  2. Meningoencefalite microbiene sau virale
  3. Infarct miocardic
  4. Pancreatite acute
  5. Arsuri
  6. Deshidratări acute hipernatremice
  7. Șoc termic
  8. Colaps cardiovascular

V. *Hiperglicemii tranzitorii prin scăderea consumului periferic de glucoză*
  1. Hipotermie indusă
  2. Anestezie
  3. Hipoxie acută

---

* Prezentat în detaliu în text (vezi anterior).

*Tabelul 3.13*

**Melituriі : cauze**

| *Glicozuria* | *Lactozuria* | *Galactozuria* | *Fructozuria* | *Zaharozuria* | *Pentozurii* | *Melituriі mixte* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Diabet zaharat<br>2. Diabet renal<br>3. Tubulopatii cronice:<br>● Sindromul Toni-Debré-Fanconi<br>● Maladia Wilson<br>● Cistinoza<br>● Glicogenoze<br>4. Tubulopatii acute:<br>● Intoxicații Pb, Hg<br>● Hemoglobinurii<br>● Mioglobinurii<br>● Deshidratarea acută<br>5. Pielonefrite | 1. Intoleranța congenitală la lactoză<br>2. Gastroenterite<br>3. Sindromul de malabsorbție<br>● s-celiac<br>4. Hernia hiatală (sindrom Moncrieff) | 1. Galactozemia congenitală<br>2. Hepatita neonatală | 1. Intoleranța ereditară la fructoză<br>2. Fructozuria benignă esențială<br>3. Hepatite și ciroze | 1. Intoleranță la zaharoză<br>2. Hernia biatală<br>3. Gastroenterite | 1. Pentozuria esențială<br>2. Pentozuria alimentară<br>3. Distrofii musculare | 1. Hepatite<br>2. Gastroenterite<br>3. Stenoza hipertrofică de pilor<br>4. Hernia hiatală |

## 3.1.11. DIABETUL ZAHARAT TRANZITORIU ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Caracteristica esențială a acestei forme, o constituie vindecarea spontană și definitivă, după un timp de evoluție de săptămîni sau luni, în care sînt realizate toate criteriile de diagnostic ale unui diabet zaharat grav : hiperglicemie, glucozurie, poliurie, deshidratare, febră, acidoză metabolică, răspuns favorabil la insulină. Ca particularitate a acestei forme, se notează cetonemia fără cetonurie, sau cu cetonurie minimă. Debutul are loc de obicei în primele 6 săptămîni de viață, frecvent la copiii dismaturi. Debutul poate fi brutal și în absența administrării de insulină boala poate antrena moartea prin deshidratare și acidoză, sau poate determina leziuni cerebrale ireversibile. Uneori debutul este precedat de hipoglicemie neonatală. Infecțiile nu par a avea un rol precis în determinismul diabetului zaharat tranzitoriu neonatal. Tratamentul este acela al oricărui copil cu diabet cu două precauții particulare : evitarea riscului de hipoglicemie indusă terapeutic și administrării inutile și periculoase de insulină, dincolo de momentul vindecării spontane. Merită subliniat de asemenea faptul că un diabet veritabil poate debuta în perioada neonatală, distincția acestuia față de forma tranzitorie anterior descrisă, nefiind însă posibilă decît prin urmărirea în timp a copilului.

## 3.1.12. TRATAMENT

### 3.1.12.1. TRATAMENTUL INIȚIAL (Primele 24 de ore).

Odată confirmat diagnosticul de diabet zaharat, tratamentul trebuie instituit deîndată.

*Datele inițiale* necesare conducerii tratamentului sînt : *glicemia ; cetonemia* (se corelează cel mai bine cu prognosticul imediat și este cel mai bun mijloc de evaluare a răspunsului la tratament în primele ore ale acestuia) ; glicozuria și cetonuria ; echilibrul acido-bazic (micrometoda Astrup sau determinarea rezervei alcaline) ; ionograma sanguină (cel mai frecvent $Na^+$ ↓ ; $K^+$ variabil ↑ , Cl ↓ ) ; *examenele bacteriologice și alte examene complementare* necesare depistării unei infecții (infecția este cel mai fracvent agent precipitant al decompensării metabolice în diabetul zaharat al copilului ; ca localizare : infecțiile respiratorii superioare, pneumonia, infecțiile tractului urinar, otitele — sînt cel mai frecvent întîlnite. De notat însă că o hiperleucocitoză de 20 000—30 000/$mm^3$ poate fi întîlnită și în absența infecției în acidocetoza diabetică).

*Studiile ulterioare necesare evaluării complete a bolnavului diabetic includ :* determinarea lipemiei ; determinarea colesterolemiei ; determinarea calcemiei și fosfatemiei.

Terapia inițială depinde de gradul de severitate a bolii în momentul diagnosticării. Din punct de vedere al severității se disting patru grade : *a)* cazurile prezentînd în momentul internării comă diabetică, șoc, acidocetoză gravă ; *b)* cazurile prezentînd acidocetoză diabetică inițial ; *c)* cazurile prezentînd glicozurie și cetonurie în momentul diagnosticării ; *d)* cazurile ce au doar glicozurie în momentul internării.

A. **Tratamentul inițial al cazurilor ușoare.** Dacă bolnavul prezintă în momentul internării doar glicozurie, este indicat un regim dietetic (vezi principiile la tratamentul acidocetozei în ziua a 2-a) și administrarea de insulină cristalină în 4 prize zilnice (înainte de prînzurile importante și o priză seara la ora 22). Monitorizarea se face strîngînd urinile între prînzuri, între ultimul prînz și ora 22 și în cursul nopții, determinînd glicozuria și testînd pentru cetonurie.

B. **Tratamentul inițial al cazurilor severe.** Include tratamentul acidocetozei diabetice și a comei acidobazice. Există în literatură numeroase scheme terapeutice ; preferăm pe aceea care ne-a dat bune rezultate în practică : schema Lestradet modernizată. Principiile de tratament ale acidocetozei diabetice sînt subliniate în tabelul 3.14.

*Tabelul 3.14*

**Principii de tratament ale acidocetozei diabetice**

---

1. Tratamentul cu insulină în doze mari pentru a produce transportul glucozei spre celule, a corecta metabolismul celular și a frîna cetoza*
2. Corectarea acidozei metabolice
3. Administrarea de lichide și electroliți în cantități suficiente pentru a corecta deshidratarea
4. Tratamentul bolilor concomitente (în special al infecțiilor) care pot precipita acidocetoza (tratamentul antiinfecțios)

---

* Tratamentul insulinic este cel mai important punct în tratamentul acidocetozei diabetice !

● Tratamentul de atac se face numai cu insulină cristalină.

● Căile de administrare cele mai indicate sînt :

a) *Intravenos*, în caz de șoc. Debutul acțiunii este instantaneu, iar vîrful acțiunii insulinice în *prima oră*. O proporție considerabilă este excretată în urină fără a exercita un efect biologic.

b) *Intramuscular*, în toate situațiile în care nu există inițial șoc. *Debutul* acțiunii este *la cca $^1/_2$ oră* din momentul injectării, *iar vîrful acțiunii la $1^1/_2$—2 ore*. Este mult mai constantă decît în cazul administrării subcutanate.

c) *Subcutanat*. Proprietățile farmacodinamice asemănătoare, rata absorbției mult mai variabilă.

1. Conduita inițială constă în aprecierea : greutății corporale, gravității deshidratării acute, stării hemodinamice (puls, tensiune arterială, circulație periferică) și a stării de conștiență. Se recoltează probe de sînge venos și capilar necesar determinărilor de laborator inițiale (vezi mai sus), se instalează un sistem extern de colectare a urinilor (evitînd sondajul vezical care are un risc de suprainfecție crescută la diabetici) și se instituie perfuzie endovenoasă pentru inițierea terapiei lichidiene.

De menționat că în toate cazurile se începe și tratamentul antiinfecțios (antibioterapie, vizînd acoperirea spectrului patogenilor posibili, după criteriile expuse la antibioterapia stărilor grave la copil).

2. Măsuri de tratament în primele 24 de ore :

a) *Tratamentul șocului*, în toate cazurile în care există, prin administrarea intravenoasă de înlocuitori de plasmă (Dextran, Macrodex, Haemaccel), în cantitate totală de 20 ml/kg, primele cantități cu seringa sub presiune, apoi în perfuzie endovenoasă rapidă, sub controlul principalilor parametri hemodinamici (puls, tensiune arterială, circulația periferică).

b) *Terapia lichidiană*. În primele 2—4 ore se administrează aproximativ 50 ml/kg (ceea ce corespunde în medie la 1/2 din pierderile estimate) lichide cu următoarea compoziție :

— în caz de glicemie peste 5 g‰, 2/3 NaCl 9‰ și 1/3 $NaHCO_3$ 42‰ ;

— în caz de glicemie sub 5 g‰, 1/3 NaCl 9‰, 1/3 $NaHCO_3$ 42‰, 1/3 soluție glucoză izotonică (5%).

*În următoarele ore pînă la finele primei zile de tratament:* 3 000 ml/$m^2$ lichide sub forma unei soluții de tipul: glucoză 100 g, NaCl 2 g (35 mEq), KCl 1,5 g (20 mEq)*, gluconat de calciu 1 g (5 mEq), $MgCl_2$ 0,50 g (5 mEq), apă distilată 1 000 ml.

Cantitățile de lichide pot fi crescute în acest interval, în funcție de diureză, evoluția curbei ponderale și a semnelor de deshidratare:

— după 18—24 de ore, se poate relua și administrarea de lichide *per os*, sub formă de lichide bogate în hidrocarbonate;

— administrarea de lichide în perfuzie endovenoasă se oprește, în general, după 24—36 de ore.

Date suplimentare ce pot constitui un ghid în conducerea terapiei lichidiene în acidocetoza diabetică sînt înfățișate în tabelul 3.15.

*Tabelul 3.15*

**Date ce pot ghida terapia lichidiană în acidocetoza diabetică**
(modificat după L. B. Travis și colab.)

1. *Pierderile lichidiene estimate în funcție de gravitatea acidocetozei inițiale*
    - a) Depresiune ușoară → moderată a senzoriului: deshidratare de 10—12%
    - b) Depresiune moderată → severă a senzoriului: 13—15% deshidratare
    - c) Comă profundă și șoc: >15% deshidratare
2. *Reguli practice de calcul a pierderilor de lichide necesare a fi înlocuite în fazele inițiale ale terapiei în acidocetoza diabetică severă*
    - a) 100 ml/$m^2$/grad de deshidratare în procente
    - b) 3—4 ml/kg/grad de deshidratare în procente
3. *Calcularea deficitului electrolitic în acidocetoza diabetică severă:*
    - a) $Na^+$: 6—12 mEq/kg
    - b) $K^+$: 2—7 mEq/kg
    - c) $Cl^-$: 4—9 mEq/kg

    *Modul de înlocuire a deficitelor electrolitice:*
    - — În primele 24 ore se corectează 80% din deficitele de $Na^+$ și $Cl^-$; 30% se corectează în primele 4 ore
    - — În primele 24 ore se corectează 50% din deficitele de $K^+$
4. *Calcularea nevoilor de întreținere lichidiene în acidocetoza diabetică severă:*
    - — 2 500—3 000 ml/$m^2$
    - — 85—100 ml/kg

    Aceste lichide se administrează din ora a 4-a (a 8-a) pînă în ora a 24-a de perfuzie endovenoasă în prima zi.

    Pierderile insensibile și renale de apă este posibil să fie mai mari, încît aceste cantități pot fi crescute în funcție de evoluția curbei ponderale, a semnelor de deshidratare, diurezei etc.
5. *Nevoile totale lichidiene (pierderi estimate + nevoi de întreținere) în primele 24 de ore în acidocetoza diabetică severă:*
    - — 4 500 ml/$m^2$/24 ore
6. *Formulă de calcul a suprafeței corporale*

$$\frac{46\ (kg) + 7}{6\ (kg) + 90} = \text{S.c. în } m^2$$

---

[*] După ce diureza devine normală, concentrația $K^+$ se crește la 40 mEq/l, mai ales cînd există semne de hipokaliemie (ECG, ionogramă) sau pH-ul urinar este crescut.

c) *Insulinoterapia.* Terapia acidocetozei diabetice se începe cu insulină cristalină. Conform schemei Lestradet*, doza inițială de insulină cristalină este de 1 u/kg, administrată 1/2 i.v. și 1/2 i.m. sau s.c. La 1 oră și 2 ore de la inițierea terapiei se administrează doze de 1/2 u/kg insulină cristalină i.m. sau s.c. După primele 4 ore de terapie, se fac doze de 1/4 u/kg insulină cristalină la interval de 3 ore, pînă în momentul dispariției cetozei (care se realizează — în medie — după 8—16 ore de la începerea terapiei). În continuare, se administrează doze de 1/5 u—1/6 u/kg de insulină cristalină, în funcție și de evoluția glicemiei și glicozuriei în a 18-a și a 24-a oră de tratament.

d) *Monitorizarea terapiei în primele 24 de ore :*

— glicemia și cetonuria se determină orar pînă ce dispare cetonemia (obișnuită după 8—16 ore de la începutul tratamentului) ;

— după dispariția cetozei, glicemia și glicozuria se dozează la intervale de 4 ore ;

— la finele primelor 24 de ore de tratament se repetă un bilanț complet de laborator (glicemie, glicozurie, cetonemie, cetonurie, Astrup sau rezervă alcalină, ionogramă, uree sanguină).

e) *Perfuzia continuă a unor doze mici de insulină cristalină în tratamentul acidocetozei diabetice la copil.* Tratamentul acidocetozei diabetice necesită administrarea de cantități adecvate de insulină cristalină parenteral — acesta este un aspect căruia toți specialiștii în boli de nutriție în domeniul pediatriei sînt de acord. Nu aceeași concordanță se manifestă însă cu privire la schemele de tratament, existînd în prezent mai multe regimuri terapeutice (cu doze mari — 3 u/kg inițial ! — sau mici) și cu folosirea, de căi diferite de administrare a insulinei cristaline (intravenos, subcutanat sau intramuscular, precum și diverse combinații ale acestora).

În literatura pediatrică actuală există o tendință de evaluare critică a schemelor curente de tratament cu insulină a acidocetozei diabetice, cu atac asupra a cel puțin două puncte :

α) Conform concepției generale, cu cît acidocetoza diabetică este mai severă, cu atît necesită doze mai mari inițiale de insulină cristalină pe baza unei prezumtive rezistențe a receptorilor la insulină produsă de acidoză, fără a exista dovezi convingătoare legate de superioritatea reală a unui asemenea regim de insulină, comparativ cu schemele cu doze mai mici.

β) Pe de altă parte, dozele mari administrate inițial în tratamentul acidocetozei diabetice sînt legate în mod net de creșterea riscului apariției unor complicații severe : hipoglicemia, hipokaliemia.

În ultimii 5—6 ani s-a demonstrat că utilizarea unor doze mici de insulină cristalină în perfuzie endovenoasă continuă în tratamentul acidocetozei diabetice dă rezultate bune, limitînd riscurile complicațiilor imediate ; acest regim terapeutic a fost ulterior testat și în practica pediatrică.

Înfățișăm în tabelul 3.16 principalele aspecte ale unui protocol terapeutic folosind doze mici de insulină cristalină în perfuzie endovenoasă continuă în tratamentul acidocetozei diabetice la copil (după Martin și Martin, 1976).

---

* De menționat că schemele americane moderne folosesc doze mult mai mari de insulină.

*Tabelul 3.16*

**Schemă de tratament a acidocetozei diabetice la copii, folosind doze mici de insulină cristalină în perfuzie endovenoasă continuă** (după Martin și Martin, 1976)

| | *Terapie hidroelectrolitică* | *Regim de insulină cristalină* | *Alte mijloace terapeutice* | *Monitorizare* |
|---|---|---|---|---|
| *Prima zi* | — NaCl 0,45% (soluție NaCl 0,9% diluată 1:1 cu apă distilată sterilă): 20 ml/kg/h în primele 1–2 ore, apoi 10 ml/kg/h în următoarele 4–6 ore, în funcție de gradul SDA și a deficitului hidroelectrolitic antecalculat.<br>— În caz de acidoză metabolică severă ($NaHCO_3 < 6$ mM01/l plasmă) se adaugă $NaHCO_3$ în concentrație de 44 mEq/l de soluție perfuzată (vezi mai sus) în cantități calculate pentru a nu crește $NaHCO_3$ plasmatic peste 15 mM01/l.<br>— Cînd diureza se restabilește: adaos de $K^+$: 20–40 mEq/l soluție perfuzată | — Doză de încărcare de 0,1 u/kg i.v. lent, apoi în perfuzie endovenoasă continuă, cu ritm constant (pompă de perfuzie), 0,1 u/kg/h, direct în linia de perfuzie pentru reechilibrare hidroelectrolitică | — Antibioterapie adecvată în caz de semne de infecție | — la 1–2 ore interval inițial, apoi la 3–6 ore glicemia, glicozuria, cetonuria, osmolaritatea, ionograma sanguină, uree sanguină, Astrup |
| | Se continuă pînă ce glicemia scade (< 180 mg/dl) și glicozuria dispare<br>În acest moment<br>↙ ↘ | | | |
| | Se adaugă glucoză 5% în perfuzie endovenoasă | Perfuzia de insulină se ajustează pentru a menține normoglicemia (0,02–0,06 u/kg/h) | | |
| *A doua zi* | — Reluarea alimentației orale | — Administrarea de insulină cristalină s.c. | | |

Studiile efectuate au demonstrat eficacitatea acestui regim terapeutic, ca și realitatea obținerii unor niveluri ale insulinemiei în intervalul fiziologic de reglare (de ordinul acelora înregistrate la copiii normali în cursul testului de încărcare orală cu glucoză). Există indicații că variante ale acestui regim terapeutic sînt utile și în tratamentul diabetului zaharat juvenil instabil sau refractar la tratament (necesitînd doze mai mari de 2 u/kg/zi de insulină cu durată intermediară de acțiune) și în echilibrarea din perioada pre- și postoperatorie la diabetici.

### 3.1.12.2. TRATAMENTUL DUPĂ PRIMELE 24 DE ORE

**A. Tratamentul acidocetozei diabetice în ziua a 2-a de la inițierea terapiei.**

1. Dieta. Se reia alimentația *per os*, la aceleași ore ca la mesele obișnuite (orele 7, 13, 19—20, seara la culcare — orele 22).

*Compoziția calorică a dietei* se stabilește conform unor formule simple.

Total calorii/24 ore = 1 000 calorii + 100 × vîrsta (ani)
Calorii/kg/zi = 90—3 × vîrsta (ani)

*Compoziția în principii nutritive a dietei* copilului cu diabet zaharat este următoarea :

1/6 din caloriile dietei se obțin din proteine ;
1/2 din caloriile dietei se obțin din lipide ;
1/3 din calorii se obțin din hidrocarbonate.

Repartiția caloriilor pe prînzuri va fi : 1/4 din calorii la masa de dimineață, 1/2 din calorii la prînz, 1/8 din calorii la masa de seară și 1/8 din calorii seara la culcare.

Exemple de dietă vor fi prezentate la capitolul „Tratamentul de durată al diabetului zaharat“.

2. Terapia insulinică. În ziua a 2-a de tratament se administrează în continuare insulină cristalină. Se indică 4 prize în 24 ore (cu 15 minute înainte de prînzurile importante și o priză la ora 21,45). Dozele de administrat la fiecare priză se calculează astfel :

5 u. de insulină cristalină pentru fiecare + la testarea glicozuriei, la care se adaugă 5 u. pentru cetoză ++ sau 10 u. pentru cetoză ++++ (reacția calitativă în urină).

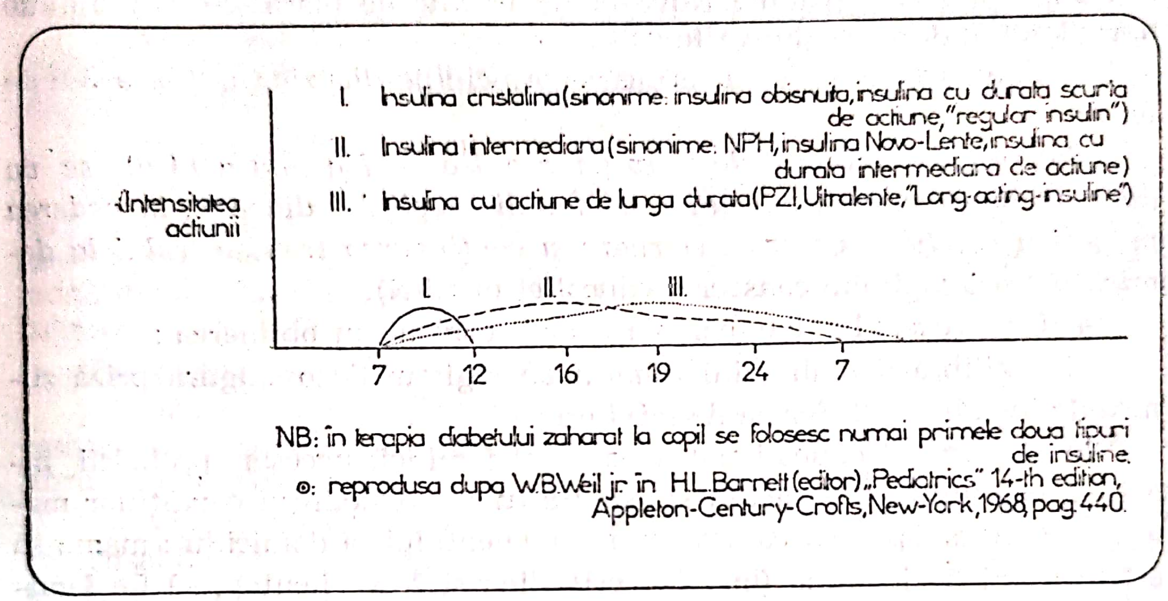
3. Monitorizarea terapiei în ziua a 2-a. Se apreciază glicozuria și cetonuria în perioadele dintre prînzuri, înainte de ora 22 și în cursul nopții.

**B. Tratamentul acidocetozei diabetice în ziua a 3-a de la inițierea terapiei.**

1. Dieta este cea din ziua precedentă.

2. Insulinoterapia. Din ziua a 3-a este recomandabilă trecerea la regimul de o singură priză zilnică, folosind o mixtură de insulină cristalină și insulină cu acțiune intermediară (de tip NPH sau Novo-Lente). Obiectivul terapiei insulinice devine acum menținerea bolnavului

la acel nivel minim de hiperglicemie și glicozurie compatibilă cu o viață normală și asigurînd cea mai mare libertate față de reacțiile hipoglicemice ce se pot atribui tratamentului. Ori, acest obiectiv se realizează cel mai bine cu acest regim de insulină (W. B. Weil Jr.). *Doza medie* este de 2 u/kg/zi ; raportul insulină cristalină/insulină Novo-Lente este de 1/4, administrarea se face subcutanat, în aceeași seringă. Momentul administrării este ora 7. *Insulina cristalină* intră în acțiune aproximativ la 1/2 oră din momentul injecției, atinge maximum de activitate la 1/2 distanță între prînzurile de la ora 7 și 13* și activitatea ei scade pînă la dispariție către ora 13. *Insulina cu acțiune intermediară din mixtură* intră în : acțiune progresiv, atinge niveluri bune de acțiune la ora 13, cu maximum între orele 16 și 17, menține niveluri bune la ora 22, scade după miezul nopții, atingînd valori nule de acțiune la ora 7 a zilei următoare (vezi fig. 3.5).



NB: în terapia diabetului zaharat la copil se folosesc numai primele doua tipuri de insuline.

⊙: reprodusa dupa W.B.Weil jr. în H.L.Barnett (editor) „Pediatrics" 14-th edition, Appleton-Century-Crofts, New-York, 1968, pag. 440.

*Fig. 3.5.* Reprezentarea grafică a curbelor de acțiune a diferitelor forme de insulină.

3. Monitorizarea. Terapia se conduce apreciind starea copilului și dozînd glicozuria în urinile recoltate pe perioadele : 7—13, 13—19 ; 19—22, 22—7.

**C. Tratamentul acidocetozei diabetice în intervalul ziua a 4-a—a 7-a (sau a 14-a).**

1. Dieta este cea din zilele anterioare. Se urmărește o păstrare cît mai strictă a cantităților de hidrocarbonate la fiecare masă (folosind principiul echivalențelor, vezi mai jos), pentru a putea aprecia corect necesarul de insulină.

2. Insulinoterapia constă în menținerea regimului instituit în ziua a 3-a, cu eventualele corecții necesare. *Se obține un control adecvat al metabolismului hidrocarbonatelor cînd glicozuria este sub 5% din*

---

[*] Pentru acest motiv preferăm fracționarea mesei de dimineață, administrînd cîte 1/8 din calorii și hidrocarbonate la orele 7 și 9,30—10.

*totalul caloriilor ingerate și excelent sub 2,5% din totalul caloriilor ingerate, fără apariția fenomenelor de hipoglicemie* (W. B. Weil Jr)*.

Corecțiile necesare constau în :

— creșterea sau scăderea cu pînă la 10% maximum din doza anterioară de insulină în caz de depășirea și respectiv scăderea alarmantă a „glicozuriei de siguranță" ;

— dacă glicozuria este crescută considerabil (calitativ ++→++++) în prizele de urină între orele 22 și 7 ale zilei următoare, este necesară o a doua priză de insulină Novo-Lente înainte de masa de ora 13, de aproximativ 10% din doza zilnică.

3. Monitorizarea urmează principiile din ziua a 2-a, a 3-a de terapie.

*Tot în acest interval de timp (ziua a 4-a—a 7-a sau a 14-a), se va duce o muncă intensă educativă cu familia copilului diabetic, în vederea pregătirii copilului pentru externare și continuarea tratamentului la domiciliu* (vezi capitolul consacrat educației familiei).

4. Criteriile de externare constau în obținerea :

a) echilibrării diabetului zaharat cu regimul de o singură priză zilnică de insulină, sub formă de mixtură ;

b) unui nivel educațional adecvat al familiei, necesar preluării îngrijirii copilului la domiciliu și asigurarea la domiciliu a condițiilor materiale necesare pentru continuarea tratamentului la domiciliu : mama să aibe seringi de insulină (insulină cristalină și Novo-Lente) ; să fie familiarizată cu principiile acțiunii lor ; să cunoască dozajul și efectuarea injecțiilor de insulină ; să știe să sterilizeze adecvat seringile și acele utilizate ; să efectueze corect reacțiile calitative pentru glucoză și acetonă în urină ; să cunoască regimul dietetic ; să cunoască semnele de hipoglicemie și cum pot fi combătute) ; c) unui canal de legătură adecvat medic-familie pentru conducerea tratamentului în primele zile după externare (legătură telefonică zilnică pentru stabilirea și adaptarea regimului de insulină la situațiile concrete, precum și posibilitatea legăturii cu spitalul pentru orice situație de urgență care poate interveni).

D. **Tratamentul cazurilor ușoare de diabet zaharat după prima zi de** tratament în spital. În cazurile ușoare, se poate trece din a 2-a zi la regimul de insulină „mixtă" într-o singură priză ; obiectivele și modalitățile de tratament dietetic și monitorizare a bolnavului sînt aceleași ca și în cazurile grave după tratamentul acidocetozei. La trecerea de la insulină cristalină la insulina „Novo-Lente", corespondența dozelor este de aproximativ 3/4—4/5 din cele de insulină obișnuită. De menționat, de asemenea că în cazurile ușoare și evoluția pînă la echilibrare și externare din spitale este, în general, mai scurtă.

---

* Obiectivul este deci nu o glicozurie nulă, ci menținerea unei „glicozurii de siguranță" de 5—10 g/24 ore, fără apariția cetozei sau a hipoglicemiei.

### 3.1.12.3. TERAPIA DE DURATĂ A DIABETULUI ZAHARAT

*Obiectivele specifice* ale tratamentului de durată în diabetul zaharat la copil sînt :

— echilibrarea cît mai adecvată a metabolismului hidrocarbonatelor, ceea ce înseamnă prevenirea apariției și reducerea la minimum a semnelor și simptomelor ce pot fi atribuite diabetului zaharat : cetoacidoza, hipoglicemia, poliuria însoțită adeseori de enurezis, tulburări vizuale tranzitorii, vaginită, infecții cutanate, absenteism școlar ;

— asigurarea unui proces de creștere și dezvoltare somatică normală (tratarea inadecvată a diabetului zaharat poate duce la întîrzierea creșterii somatice și a maturației sexuale) ;

— asigurarea unei dezvoltări psihoemoționale normale ;

— întîrzierea sau prevenirea apariției consecințelor diabetului zaharat : este vorba în special de profilaxia proceselor degenerative vasculare ; posibilitățile de influențare terapeutică — ca de altfel și legătura modificărilor degenerative cu tulburările metabolice centrale din diabetul zaharat — sînt încă neclare.

*Principiile generale* ale terapiei de durată sînt :

— măsurile terapeutice se adresează copilului în totalitate (ne interesează și creșterea somatică și dezvoltarea sexuală normală, ca și echilibrul emoțional al copilului și adaptarea sa familială și socială) ;

— schema terapeutică trebuie să-și propună obiective raționale și responsabile, să țină seama de specificul diferitelor vîrste și să se bazeze în cît mai mare măsură pe cooperarea cu familia. *Programul optim este acela care permite copilului o viață cît mai apropiată de normal, fără restricții inutile și traumatizante ;*

— educația copilului diabetic și a familiei este un aspect terapeutic foarte important în tratamentul de durată și trebuie privit ca un proces continuu, pe toată durata urmăririi de către pediatru.

**A. Mijloace de urmărire a bolii și de tratament de durată în diabetul zaharat la copil.**

1. Testarea urinii pentru prezența hidrocarbonatelor. Diabetul zaharat al copilului se tratează în condiții de ambulatoriu după echilibrarea inițială. În aceste condiții, determinările „cronice“ ale glicemiei nu sînt adecvate pentru controlul metabolismului hidrocarbonatelor în tratamentul de durată. Glicemia, ca determinare unică poate avea variații mari pe parcursul a 24 de ore, depinzînd de factorii hiperglicemianți normali (aportul alimentar, *stress*-urile emoționale) și de factorii hipoglicemianți fiziologici (exercițiul fizic îndeosebi, perioadele de post alimentar). *Urmărirea cantităților de glucoză în urină, colectînd urina în raport de prînzuri și de prizele de insulină, sînt mai fidele, ele fiind proporționale cu gradul creșterii glicemiei peste 180 mg%*. Evaluarea glicozuriei în ambulatoriu poate fi realizată, fie dozînd glicozuria/24 ore, ceea ce este mai complicat de realizat zilnic, fie determinînd la domiciliu — cu reacții calitative — specimene în cursul unei zile, ceea ce este mai ușor de realizat în mod normal. În mod practic se colectează urinile în următoarele perioade : 7—13, 13—22, 22—7 (perioade

alese în raport de prînzurile importante și de priza de insulină în regimul cu o singură priză de insulină în amestec — cristalină + Novo-Lente —). În aceste probe se determină calitativ glicozuria zilnic*. Dacă colectarea urinilor nu este posibilă, (copilul este la școală etc.) se practică reacția calitativă pentru glucoză în cel puțin două probe de urină îndată după micțiune în urina matinală și înainte de prînzul de seară, ceea ce este în mod normal suficient pentru aprecierea rezultatelor tratamentului insulinic (exemplu : existența unei glicozurii notabile : ++ → +++ în urinile matinale și de seară înseamnă o subdozare a insulinei ; absența glicozuriei în cele două probe este semnul unei supradozări insulinice etc.).

La intervale regulate de 2—3 luni, se colectează fracționat (vezi intervalele de mai sus) urinile din 24 ore, notîndu-se volumul corespunzător fiecărui interval ; cîte un eșantion se prezervă cu cristale de timol ; se dozează glicozuria în fiecare eșantion și cunoscîndu-se volumele corespunzătoare se poate stabili glicozuria în 24 ore. Acest control completează satisfăcător aprecierea gradului de control al metabolismului hidrocarbonatelor în fiecare caz în parte.

Acest sistem de control al metabolismului hidrocarbonatelor este util în practică, dar are o serie de imperfecțiuni :

— insuficienta acoperire a celor 24 de ore în cazul determinării glicozuriei în eșantioane după micțiune ; se știe că la copilul diabetic homeostazia glicemică prezintă o deosebită labilitate în condițiile tratamentului insulinic ;

— nu este cantitativă ;

— poate exista glicozurie și în condiții de hipoglicemie (urina din vezică poate conține glucoză trecută în perioadele anterioare stării hipoglicemice, glicemia fiind un mijloc mai fidel în aceste situații).

2. Testarea urinii pentru corpi cetonici. Se controlează — ambulatoriu — urinile pentru prezența corpilor cetonici cînd glicozuria depășește semnificativ +++, în cadrul monitorizării de rutină.

---

* În cazul în care dispunem de condițiile necesare folosirii reactivilor test comercial (de tip Clinitest$^{R}$ — tablete Diastix$^{R}$ se poate practica cu ușurință reacția calitativă pentru glicozurie și — folosind scale de colorație convenabile — se pot obține și indicații semicantitative. În condițiile obișnuite se poate adapta la domiciliu o metodă semicantitativă derivată din metoda Benedict.

*Reactivul Benedict* se prepară astfel : a) într-un balon de 200 ml se face o soluție de $CuSO_4$ 17,4 g cristalizat în 100 ml apă distilată ; b) într-un balon de 1 000 ml se dizolvă 100 g de carbonat de Na anhidru + 173 g citrat trisodic și 700 ml apă distilată. Soluțiile se încălzesc la flacără pînă la dizolvarea completă. Se răcesc la temperatura camerei și se amestecă soluția *a* cu *b*, agitînd vasul tot timpul. Se completează la 1 000 ml cu apă distilată.

*Determinarea semicantitativă a glicozuriei.* La 5 ml reactiv Benedict se adaugă 0,5 ml urină. Se fierb 3 minute. Se lasă să se răcească la temperatura camerei. Se citește culoarea obișnuită :

(—) absența glucozei : culoarea reactivului nu se modifică

(+) prezența glucozei în concentrație de aproximativ 5—6 g/l, colorație verzuie

(++) prezența glucozei în concentrație de aprox. 10 g/l, colorație galbenă

(+++)→(++++) prezența glucozei în concentrație de aprox. de peste 20 g/l, colorație roșie de intensitate diferită (după S. Comoroșan, N. Mitrică).

Se pot folosi, fie reactivi gata preparați și standardizați (de tipul Acetotest $^R$ — tablete sau Ketostix $^R$, fie unele metode semicantitative adaptate*.

3. Tratamentul dietetic de durată are două constante : orarul meselor și cantitățile de hidrocarbonate consumate la masă. Stabilirea aportului caloric al dietei și componentei optime în principii nutritive, ca și reparația caloriilor și hidrocarbonatelor pe mese se face conform principiilor expuse la tratamentul în spital (vezi mai sus).

Sînt de făcut o serie de sublinieri practice:

— există restricție doar în ceea ce privește cantitățile de hidrocarbonate ce trebuie consumate obligatoriu la mesele stabilite. Pentru asigurarea varietății necesare dietei, se folosește sistemul „echivalențelor" adică al preparatelor dietetice cu același conținut de hidrocarbonate, interșanjabile. Alimentele ce conțin hidrocarbonate pot fi divizate în trei categorii : simple (zaharuri pure, fructe), complexe (amidon, pîine) și laptele.

Bolnavii trebuie să știe că îndeosebi consumarea alimentelor din grupul „simplu" duce la o absorbție rapidă a glucidelor și la variații bruște ale glicemiei ;

— alimentele cu conținut bogat proteic (carnea) și grăsimile pot fi consumate, practic *ad libitum,* virtual neconținînd hidrocarbonate (în cadrul unui regim alimentar rațional și echilibrat în general) ;

— îndeosebi la copil, dieta trebuie să aibă o mai mare largheță, în situații speciale, putînd apela la unele prăjituri, înghețate, ciocolate dietetice.

Exemple de dietă „de durată" în tratamentul diabetului zaharat juvenil sînt înfățișate în tabelele 3.17 și 3.18.

4. Regimul de insulină în tratamentul de durată. După perioada inițială, de stabilizare, regimul cu o singură priză, folosind un amestec de insulină cristalină și Novo-Lente este sigur pentru cca 75% din copiii diabetici. Sub 2 ani sînt indicate două injecții de insulină Novo-Lente pe zi (dimineața și o priză suplimentară înainte de masa de prînz). Nu se folosesc la copil insulinele cu acțiune de lungă durată (PZI, Ultralente), deoarece creează pericolul hipoglicemiei nocturne. Stabilirea dozelor de insulină în tratamentul de durată se poate face cunoscînd evoluția „naturală" a nevoilor de insulină exogenă la copilul diabetic (W. B. Weil Jr.). S-a observat — că după o perioadă de 2—6 săptămîni de la debutul terapiei insulinice, cînd dozele de insulină sînt relativ sta-

---

* *Metoda Legal modificată.* Se folosesc ca reactivi : a) Nitroprusiat de Na 0,5 g dizolvat în 10 ml acid acetic p.a. 10%. b) Amoniac 25%. *Tehnica.* Într-o eprubetă se pun 5 ml urină filtrată și 1 ml nitroprusiat de Na. Se agită ușor, apoi se înclină eprubeta și se toarnă pe pereții eprubetei 1—2 ml amoniac ca să se formeze un strat deasupra conținutului eprubetei. Citirea se face după 5 minute. Cînd reacția este pozitivă la limita de separare apare un inel purpuriu violaceu, intensitatea culorii variind în raport cu concentrația corpilor cetonici.

*Metoda Rothera.* Utilizează o pudră compusă de 1 g nitroprusiat de Na, 200 g carbonat de Na anhidru și 200 g sulfat de amoniu anhidru (se păstrează timp îndelungat). Pe o lamă de sticlă se pune un vîrf de cuțit de reactiv și se amestecă cu urina formîndu-se o pastă. Reacția este pozitivă (culoare violacee), proporțional cu cantitatea de corpi cetonici conținută în urină.

*Tabelul 3.17*

### Principii ale dietei de durată în diabetul zaharat

1. Stabilirea regimului caloric și a regimului de hidrocarbonate
   Total calorii/24 ore = 1 000 calorii + 100 × vîrsta în ani
   Compoziția în principii nutritive a dietei:
      1/6 din calorii se obțin din proteine
      1/2 din calorii se obțin din lipide
      1/3 din calorii se obțin din hidrocarbonate

   Repartiția caloriilor pe prînzuri:
      *1/4 din calorii la masa de dimineață
      1/2 din calorii la masa de prînz
      1/8 din calorii la masa de seară
      1/8 din calorii seara, la culcare.
2. Familiarizarea bolnavilor și/sau aparținătorilor cu unitățile de măsură culinare, cum ar fi: ceașca de 240 ml, lingura și lingurița rase.
3. Regimul dietetic al diabeticului este de așa natură încît *el poate consuma alimente obișnuite, dar în cantitățile strict permise în regim* (nu există alimente speciale pentru diabetici).
4. *Principiul echivalențelor.* În cadrul unei prescripții dietetice standard, bolnavul trebuie să știe să-și varieze regimul, *înlocuind un aliment cu echivalentul său dintr-un alt aliment ales. Există indicații sigure asupra avantajului unei diete cît mai variate la copilul diabetic.*

| | *Liste de echivalență* | *Unitate de măsură culinară* | *(g)* | *Conținut* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | *P (g)* | *L (g)* | *G (g)* | *Calorii* |
| 1 | Echivalent de lapte | 1 ceașcă | 240 | 8 | 10 | 12 | 170 |
| 2A | Echivalent de legume | | | la discreție | | | |
| 2B | Echivalent de legume | 1/2 ceașcă | 100 | 2 | — | 7 | 36 |
| 3 | Echivalent de fructe | variabil | — | — | — | 10 | 40 |
| 4 | Echivalent de pîine | variabil | — | 2 | — | 15 | 68 |
| 5 | Echivalent de carne | — | 30 | 7 | 5 | — | 73 |
| 6 | Echivalent de grăsimi | 1 linguriță | 5 | — | 5 | — | 45 |

*Lista 1:* Echivalențe pentru lapte
1 ceașcă lapte integral = 1/2 ceașcă lapte condensat = 1/4 ceașcă (35 g) lapte praf integral = 1 ceașcă iaurt sau lapte bătut din lapte integral

*Lista 2:* Echivalențe pentru legume

*2A:* legume cu cantități mici de hidrocarbonate pot fi consumate *ad libitum*; în general cantitățile sînt de 1 ceașcă, cînd sînt fierte. Excepție din această listă: roșiile limitate la 1 bucată sau 1/2 ceașcă de suc. Exemple: andive, castraveți, ciuperci, conopidă, fasole verde, ridichi, salată, spanac, țelină, varză, varză de Bruxelles, varză roșie, varză acră, vinete, ardei, bame

*2B:* legume cu conținut mai mare de glucide. Un echivalent conține: 7 g glucide, 2 g proteine și 36 calorii și reprezintă o porție — crude sau fierte — 1/2 ceașcă (100 g). Exemple: ceapă, dovlecei, gulii, mazăre verde, morcovi, sfeclă.

*Lista 3:* 1 echivalent de fructe = 10 g glucide și 40 calorii.

Se pot consuma fără adaos de zahăr: fructe sub formă crudă, uscată, fiartă, congelată sau în diferite preparate *(compoturile numai dietetice, cu mențiunea: pentru diabetici!)*

| | |
|---|---|
| Suc de ananas: 1/3 ceașcă | 80 g |
| Banane 1/2 bucată | 50 g |
| Caise 2 buc mijlocii | 100 g |
| Căpșuni, fragi, mure, zmeură 1/2 ceașcă | = 100 g |
| Cireși 10 buc. | 75 g |
| Grepfrut 1/2 buc. | 125 g |
| Grepfrut suc 1/2 ceașcă | 100 g |
| Mandarine 1 bucată mare | 100 g |

*Tabelul 3.17* (continuare)

| | | |
|---|---|---|
| Mere 1 bucată mică | 80 g | |
| Pepene verde | 175 g | |
| Pepene galben | 150 g | |
| Pere 1 bucată mică | 100 g | |
| Piersici 1 bucată | 100 g | |
| Portocale 1 bucată mică | 100 g | |
| Portocale suc 1/2 ceaşcă | 100 g | |
| Prune — 2 buc. | 100 g | |
| Struguri 12 boabe | 75 g | |
| *Lista 4*: Echivalenţe de pîine | | |
| 1 echivalent de pîine = 15 g glucide, 2 g proteine, 68 calorii | | |
| Pîine 1 felie | 25 g | |
| Chifle 1 buc. | 35 g | |
| Mămăligă | 100 g | |
| Făină 2½ linguri | 30 g | |
| Cereale fierte 1/2 ceaşcă | 100 g | |
| Orez sau griş, fierte 1/2 ceaşcă | 100 g | |
| Paste făinoase fierte 1/2 ceaşcă | 100 g | |
| Legume uscate fierte (fasole, mazăre, linte) 1/2 ceaşcă | 90 g | |
| Cartofi fierţi sau copţi | 100 g | *(cîntăriţi înainte de fiert sau copt)* |
| Cartofi piure 1/2 ceaşcă | 100 g | |
| *Lista 5*: *Echivalenţe de carne* | | |
| 1 echivalent de carne: 7 g proteine, 5 g lipide, 73 calorii | | |
| 1 ou = 1 echivalent de carne | | |
| 30 g brînză + 30 g şuncă = 2 echivalenţi de carne | | |
| Carne (vită, miel, porc slab, pui, ficat) | 30 g | |
| Şuncă slabă | 45 g | |
| Cîrnăciori (Frankfurter) 1 buc. | 50 g | |
| Peşte | 50 g | |
| Brînzeturi (caşcaval) | 30 g | |
| Brînză de vaci 1/4 ceaşcă | 45 g | |
| Ouă 1 buc. | 50 g | |
| *Lista 6*: *Echivalenţe de grăsimi* | | |
| 1 echivalent de grăsimi = 5 g lipide şi 45 calorii | | |
| Unt sau margarină = 1 linguriţă | (5 g) | |
| Slănină | 10 g | |
| Smîntînă 2 linguri | (30 g) | |
| Frişcă 1 lingură | (15 g) | |
| Maioneză 1 linguriţă | (5 g) | |

*N.B.* Prînzurile din dietele ce vor fi indicate în text pot fi preparate şi folosind mai multe din alimentele indicate ca echivalente, sub forma unor mîncăruri care combină toate echivalenţele permise pentru o singură masă.

bile, de aproximativ 2 u/kg — glicozuria şi glicemia scad rapid, timp de 5—6 zile, existînd pericol de hipoglicemie, nevoile de insulină exogenă scăzînd şi ele dramatic.

În următorul interval de 2 luni — 2 ani, dozele de insulină necesare sînt de asemenea relativ stabile, de aproximativ 0,5 u/kg, în acest timp numărul de reacţii hipoglicemice, tendinţa la cetoză şi acidoză fiind foarte redusă. La finele acestei perioade, necesarul de insulină exogenă creşte din nou spontan, lent, ajungînd la aproximativ 1 u/kg, doză care se

---

* Pentru copiii care sînt la regimul de insulină mixtă într-o singură priză zilnică, experienţa noastră arată că masa de dimineaţă este mai bine să fie fragmentată în 2 porţii (ora 7 şi ora 10) de către 1/8 din caloriile dietei/24 de ore.

**Dietele cantitative folosite la copii cu diabet**

| Calorii | 1 000 | | 1 200 | | 1 400 | | 1 600 | | 1 800 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Proteine animale (g) | 45 | | 45 | | 45 | | 50 | | 60 | |
| Meniu | Cantitatea | | Cantitatea | | Cantitatea | | Cantitatea | | Cantitatea | |
| | g | echiv. | g | echiv. | g | echiv. | g | echiv. | g | echiv. |
| Micul dejun | | | | | | | | | | |
| 1. Lapte: integral | 120 | 1/2 | 240 | 1 | 240 | 1 | 320 | 1 1/3 | 320 | 1 1/3 |
| smîntînit | 120 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 2. Ouă | 50 | 1 | 50 | 1 | 50 | 1 | 50 | 1 | 50 | 1 |
| 3. La alegere: | | | | | | | | | | |
| — fructe 6% | 190 | 1 | 190 | 1 | 190 | 1 | 190 | 1 | 380 | 2 |
| — fructe 9% | 130 | 1 | 130 | 1 | 130 | 1 | 130 | 1 | 250 | 2 |
| — fructe 12% | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 200 | 2 |
| 4. La alegere: | | | | | | | | | | |
| — cereale (în preparate) | 10 | 1/2 | 10 | 1/2 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 |
| — cereale (fierte) | 50 | 1/2 | 50 | 1/2 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 |
| 5. Pîine | 15 | 1/2 | 15 | 1/2 | 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 |
| 6. Unt sau margarină | 5 | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 |
| Prînz și cină: | | | | | | | | | | |
| 1. Lapte: integral smîntînit | 120 | 1/2 | 120 | 1/2 | 240 | 1 | 320 | 1 1/3 | 320 | 1 1/3 |
| | 120 | 1/2 | 120 | 1/2 | — | — | — | — | — | — |
| 2. La alegere: | | | | | | | | | | |
| — ouă | 50 | 1 | 50 | 1 | 50 | 1 | 50 | 1 | 75 | 1 1/2 |
| — carne de vită, vițel, somn, miel, pui | 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 2 | 30 | 1 | 45 | 1 1/2 |
| — porc, cîrnăciori, pastă de carne | 45 | 1 | 45 | 1 | 45 | 1 | 45 | 1 | 45 | 1 |
| — ficat | 40 | 1 1/3 | 40 | 1 1/3 | 40 | 1 1/3 | 40 | 1 1/3 | 60 | 2 2/3 |
| — pește proaspăt | 45 | 1 1/2 | 45 | 1 1/2 | 45 | 1 1/2 | 45 | 1 1/2 | 70 | 2 1/4 |
| — brînză de vaci | 75 | 1 1/2 | 74 | 1 1/2 | 75 | 1 1/2 | 75 | 1 1/2 | 110 | 2 1/2 |
| — cașcaval | 20 | 2/3 | 20 | 2/3 | 20 | 2/3 | 20 | 2/3 | 30 | 1 |
| 3. La alegere: | | | | | | | | | | |
| — legume 3% | 100 | 1A | 100 | 1A | 100 | 1A | 100 | 1A | 200 | 2A |
| — legume 6% | 65 | 1/2B | 65 | 1/2B | 65 | 1/2B | 65 | 1/2B | 130 | 1B |
| — legume 9% | 45 | 1/2B | 45 | 1/2B | 45 | 1/2B | 45 | 1/2B | 90 | 1B |
| 4. La alegere: | | | | | | | | | | |
| — fructe 6% | 150 | 1 | 150 | 1 | 150 | 1 | 150 | 1 | 225 | 1 1/2 |
| — fructe 9% | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 150 | 1 1/2 |
| — fructe 12% | 81 | 1 | 80 | 1 | 80 | 1 | 80 | 1 | 120 | 1 1/2 |
| — fructe 15% | 65 | 1 | 65 | 1 | 65 | 1 | 65 | 1 | 100 | 1 1/2 |
| — banane | 45 | 1 | 45 | 1 | 45 | 1 | 45 | 1 | 65 | 1 1/2 |
| 5. La alegere: | | | | | | | | | | |
| — legume 9% | 100 | 1/2 | 200 | 1 | 200 | 1 | 200 | 1 | 200 | 1 |
| — legume 12% | 80 | 1/2 | 160 | 1 | 160 | 1 | 160 | 1 | 160 | 1 |
| — legume 15% | 65 | 1/2 | 125 | 1 | 125 | 1 | 125 | 1 | 125 | 1 |
| — legume 18% | 50 | 1/2 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 |
| — pîine | 15 | 1/2 | 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 |
| — pîine graham uscată | 10 | 1/2 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 |
| — macaroane, fidea, orez, fasole sau mazăre boabe | — | — | — | — | — | — | — | — | 65 | 1 |
| — tăiței fierți | — | — | — | — | — | — | — | — | 90 | 1 |
| 6. La alegere: | | | | | | | | | | |
| — pîine | — | — | 15 | 1/2 | 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 |
| — pîine graham uscată | — | — | 10 | 1/2 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 |
| 7. Unt sau margarină | 5 | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 |

Indicăm în continuare cîteva exemple de fructe și legume, al căror conținut

Fructe: 6% (5—7%) — pepene verde; 9% (8—10%) — lămîi, fragi, căpșuni, cale; 15% (14—16%) — pepene galben, mere, pere, gutui, prune, zmeură, nuci, și smochine uscate, stafide.

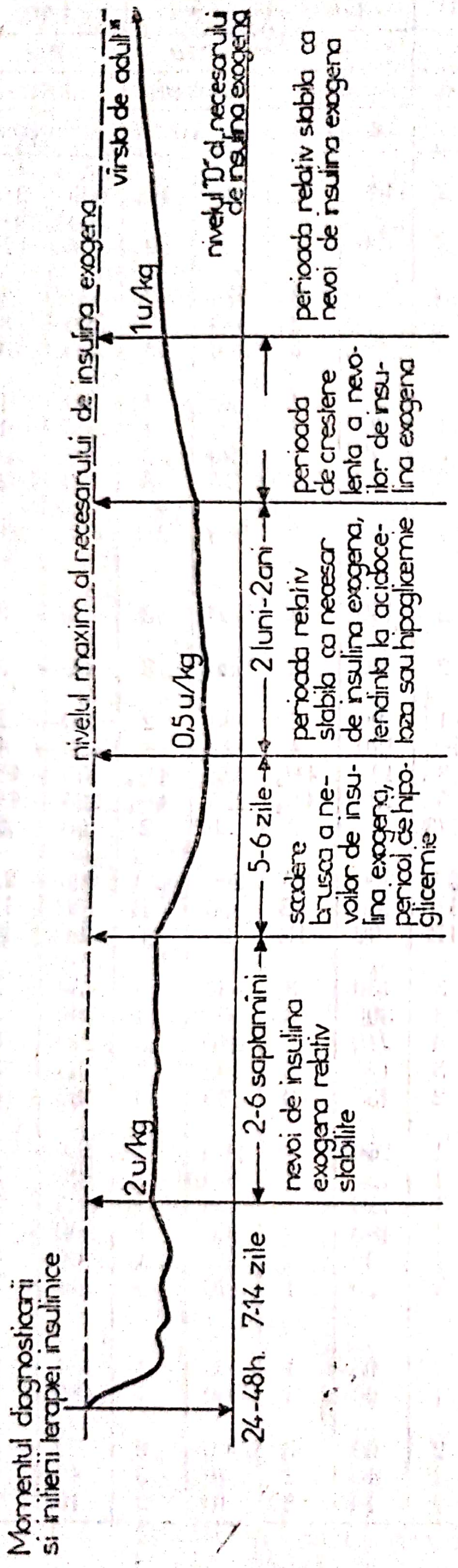
Legume: 3% (3—4%) — salată verde, spanac, sparanghel, andive, ciuperci, varză; 9% (9—10%) ceapă, țelină, morcovi, sfeclă, fasole țucără; 12% — anghinare; mazăre boabe (uscate).

**zaharat** (**după R. L. Jackson şi J. M. Pickens**). *Tabelul 3.18*

| *2 000* | | *2 200* | | *2 400* | | *2 600* | | *2 800* | | *3 000* | | *3 200* | | *3 400* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *75* | | *80* | | *90* | | *90* | | *90* | | *100* | | *110* | | *115* | |
| *Cantitatea* | | *Cantitatea* | | *Cantitatea* | | *Cantitatea* | | *Cantitatea* | | *Cantitatea* | | *Cantitatea* | | *Cantitatea* | |
| *g* | *echiv.* | *g* | *echiv.* | *g* | *echiv.* | *g* | *echiv.* | *g* | *echiv.* | *g* | *echiv.* | *g* | *echiv.* | *g* | *echiv.* |
| 400 | $1\frac{2}{3}$ | 400 | $1\frac{2}{3}$ | 480 | 2 | 480 | 2 | 480 | 2 | 480 | 2 | 560 | $1\frac{1}{3}$ | 600 | $2\frac{1}{2}$ |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 |
| 380 | 2 | 380 | 2 | 380 | 2 | 570 | 3 | 570 | 3 | 570 | 3 | 570 | 7 | 570 | 3 |
| 260 | 2 | 260 | 2 | 260 | 2 | 390 | 3 | 390 | 3 | 390 | 3 | 390 | 3 | 390 | 3 |
| 200 | 2 | 200 | 2 | 200 | 2 | 300 | 3 | 300 | 3 | 300 | 3 | 300 | 3 | 300 | 3 |
| 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 |
| 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 |
| 30 | 1 | 60 | 2 | 60 | 2 | 60 | 2 | 60 | 2 | 90 | 3 | 90 | 3 | 90 | 3 |
| 5 | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 | 10 | 2 | 15 | 3 | 10 | 2 | 15 | 3 | 10 | 2 |
| 400 | $1\frac{2}{3}$ | 400 | $1\frac{2}{3}$ | 480 | 2 | 480 | 2 | 480 | 2 | 480 | 2 | 560 | $2\frac{1}{3}$ | 600 | $2\frac{1}{2}$ |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 75 | $1\frac{1}{2}$ | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 | 150 | 3 | 150 | 3 | 150 | 3 |
| 45 | $1\frac{1}{2}$ | 60 | 2 | 60 | 2 | 60 | 2 | 60 | 2 | 90 | 3 | 90 | 3 | 90 | 3 |
| 45 | 1 | 45 | 1 | 45 | 1 | 45 | 1 | 45 | 1 | 90 | 2 | 90 | 2 | 90 | 2 |
| 60 | $2\frac{2}{3}$ | 80 | $2\frac{2}{3}$ | 80 | $2\frac{2}{3}$ | 80 | $2\frac{2}{3}$ | 80 | $2\frac{2}{2}$ | 120 | 4 | 120 | 4 | 120 | 4 |
| 70 | $2\frac{1}{4}$ | 90 | 3 | 90 | 3 | 90 | 3 | 90 | 3 | 135 | $4\frac{1}{2}$ | 135 | $4\frac{1}{2}$ | 135 | $4\frac{1}{2}$ |
| 110 | $1\frac{1}{2}$ | 150 | 3 | 150 | 3 | 150 | 3 | 150 | 5 | 225 | $4\frac{1}{2}$ | 225 | $4\frac{1}{2}$ | 225 | $4\frac{1}{2}$ |
| 30 | 1 | 40 | 1/3 | 40 | 1/3 | 40 | 1/3 | 40 | 1/3 | 60 | 2 | 60 | 2 | 60 | 2 |
| 200 | 2A | 200 | 2A | 200 | 2A | 200 | 2A | 200 | 2A | 200 | 2A | 200 | 2A | 200 | 2A |
| 130 | 1B | 130 | 1B | 130 | 1B | 130 | 1B | 130 | 1B | 130 | 1B | 130 | 1B | 130 | 1B |
| 90 | 1B | 90 | 1B | 90 | 1B | 90 | 1B | 90 | 1B | 90 | 1B | 90 | 1B | 90 | 1B |
| 225 | $1\frac{1}{2}$ | 300 | 2 | 300 | 2 | 300 | 2 | 450 | 3 | 450 | 3 | 450 | 4 | 450 | 3 |
| 150 | $1\frac{1}{2}$ | 200 | 2 | 200 | 2 | 200 | 2 | 300 | 3 | 300 | 3 | 300 | 3 | 300 | 3 |
| 120 | $1\frac{1}{2}$ | 160 | 2 | 160 | 2 | 160 | 2 | 240 | 3 | 240 | 3 | 240 | 3 | 240 | 3 |
| 100 | $1\frac{1}{2}$ | 130 | 2 | 130 | 2 | 130 | 2 | 195 | 3 | 195 | 3 | 195 | 3 | 195 | 3 |
| 65 | $1\frac{1}{2}$ | 90 | 2 | 90 | 2 | 90 | 2 | 90 | 2 | 135 | 3 | 135 | 3 | 135 | 3 |
| 200 | 1 | 200 | 1 | 200 | 1 | 200 | 1 | 200 | 1 | 200 | 1 | 200 | 1 | 200 | 1 |
| 160 | 1 | 160 | 1 | 160 | 1 | 160 | 1 | 160 | 1 | 160 | 1 | 160 | 1 | 320 | 2 |
| 125 | 1 | 125 | 1 | 125 | 1 | 125 | 1 | 125 | 1 | 125 | 1 | 125 | 1 | 225 | 2 |
| 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 200 | 2 |
| 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 | 60 | 2 |
| 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 40 | 2 |
| 65 | 1 | 65 | 1 | 65 | 1 | 65 | 1 | 65 | 1 | 65 | 1 | 65 | 1 | 130 | 2 |
| 90 | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 180 | 2 |
| 30 | 1 | 30 | 1 | 30 | 1 | 45 | $1\frac{1}{2}$ | 60 | 2 | 60 | 2 | 60 | 2 | 60 | 2 |
| 20 | 1 | 20 | 1 | 20 | 1 | 30 | $1\frac{1}{2}$ | 40 | 2 | 40 | 2 | 40 | 2 | 40 | 2 |
| 5 | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 | 10 | 2 | 10 | 2 | 10 | 2 | 10 | 2 | 10 | 2 |

procentual aproximativ în glucide apare în tabel :
agrişe, mandarine, grepfuri ; 12% (11—13%) — piersici, mure, coacăze, caise, portostruguri ; 20% — migdale, 25% — banane ; 45% — castane ; 70—75 % — curmale

castraveţi, ridichi, roşii ; 6% (5—6%) — ardei, fasole verde, praz, gulii, conopidă, 15% (14—16%) — mazăre, 18 % (17—19%) — cartofi ; 60—61% — fasole, linte şi



NB - exista variatii individuale uneori considerabile a dozelor medii necesare

* - la pubertate diabetul trece din nou printr-o perioada de instabilitate si crestere in general a nevoilor de insulina exogena

- dupa W.B.Weil jr. in "Pediatrics" 14-th ed., H.L.Barnett (editor), Appleton-Century-Crofts, New York 1968 pag. 443

*Fig.* 3.6. „Evoluția naturală“ a necesarului de insulină exogenă la copilul diabetic în tratament de durată.

păstrează pînă la vîrsta de adult. Este de subliniat însă faptul că există variații individuale uneori notabile, față de aceste nevoi medii de insulină exogenă. „Evoluția naturală“ a nevoilor de insulină exogenă la copilul diabetic este înfățișată în fig. 3.6.

*Ca principiu general, cantitățile optime de insulină exogenă recomandabile în tratamentul de durată al diabetului zaharat juvenil sînt acelea cu care se obține un maximum de utilizare a glucozei, fără reacții hipoglicemice frecvente sau tendință la obezitate și se obțin prin tatonare.* Monitorizarea tratamentului se face prin controlul glicozuriei (vezi mai sus), dozele modificîndu-se în funcție de rezultatele obținute.

*În general nu sînt recomandabile :*

*— schimbări concomitente ale conținutului de hidrocarbonate al dietei și al regimului de insulină ;*

*— schimbări prea dese ale dozelor de insulină ;*

*— modificări mai mari de ±10% din dozele anterioare.*

Injecțiile de insulină se execută subcutanat, schimbînd locurile cu o periodicitate stabilă (pentru evitarea atrofiei locale a țesutului conjunctivo-adipos). Sînt practicate de către mamă și numai la copilul mare, adolescent se pot face de către copil, cel mai bine sub controlul și cu asistența unui membru adult al familiei.

5) Măsurile educative adresate copilului diabetic și familiei acestuia. În tratamentul de durată al diabetului

zaharat la copil, cooperarea inteligentă medic-familie este necesară. Pe cînt posibil, la discuțiile cu familia copilului diabetic este bine să participe — pe lîngă pediatru — și un dietetician, ca și o asistentă socială specializată. Informațiile cu privire la boală care vor fi furnizate de specialist aparținătorilor trebuie să înfățișeze o gamă largă de probleme :

— mecanismele de reglare ale glicemiei și condițiile care cresc glicemia (alimentația, tensiunile emoționale, injecțiile) ca și cele care scad glicemia (insulina, efortul).

— în ceea ce privește alimentația, se va insista asupra faptului că orice aliment poate crește în ultimă instanță glicemia, însă viteza cu care se produce hiperglicemia, este diferită (glucoza foarte rapid, fructoza mai lent, preparatele cu conținut bogat în amidon : pîine, făină, cartofi și mai lent, iar proteinele cu conținut de glicogen foarte lent) ;

— pe baza cunoștințelor cu privire la conținutul și tipul hidrocarbonatelor din dietă, ca și a altor principii nutritive, se va sublinia că, la copilul care primește doze adecvate de insulină, variațiile de consum caloric (eforturi etc.) sînt bine compensate, în mod normal, de modificarea apetitului. Practic, copilul își poate alege un supliment alimentar din rîndul alimentelor care nu cresc glicemia marcat. *Singurul control extern necesar în general în ceea ce privește dieta este restricția — în limitele regimului prescris — a hidrocarbonatelor simple ;*

— se va explica semnificația glicozuriei, ca mijloc mai bun decît glicemia la aprecierea controlului realizat asupra metabolismului hidrocarbonatelor ; *glicemia reprezintă doar un „instantaneu“ în ceea ce privește metabolismul glucidic ;*

— se vor descrie amănunțit semnele de hipoglicemie, diferența între hipoglicemie și acidocetoza însoțită de hiperglicemie. Prevenirea hipoglicemiei se bazează pe cunoașterea perioadelor cînd această complicație are șansă mai mare de apariția (refuzul unui prînz sau vărsătura alimentară imediat după ingestie post priza de insulină etc.). Tratamentul va fi început în momentul apariției semnelor de alarmă (foame, neliniște, agitație, tremurături, transpirații abundente reci, vîscoase) ; părinții trebuie să aibă la îndemînă o soluție de glucoză ce va fi administrată oral, îndată ce apar semnele de alarmă ;

— se vor explica amănunțit noțiunile de hiperglicemie, cetoză, acidoză, comă acidocetozică, bazîndu-ne pe prezentarea la un nivel accesibil a mecanismelor de producere, semnelor și simptomelor, posibilităților de recunoaștere și prevenire, principiile de tratament ;

— se va insista asupra terapiei insulinice, descriind tipurile de insulină, mecanismele de acțiune și particularitățile lor, rolul „mixturii“ de insulină, păstrarea, modul de executare a injecțiilor, dozajul, accidentele posibile și prevenirea lor ;

— se va accentua asupra faptului că tratamentul insulinic la diabetul cu debut în copilărie este necesar pe tot parcursul vieții, se vor expune principiile „evoluției naturale“ a necesarului de insulină ;

— se vor sublinia particularitățile diabetului zaharat juvenil : dieta „autoreglată“ (vezi mai sus), participarea familiei la respectarea dietei, importanța prînzurilor de seară și la culcare pentru prevenirea hipoglicemiei nocturne, diferența între problemele complicațiilor degenerative vasculare la adult și copil etc. ;

— un punct însemnat îl constituie prevenirea tulburărilor relațiilor familiale în familia copilului diabetic și îndeosebi combaterea hiperprotecției și dependenței crescute. *Medicul și familia copilului diabetic trebuie să pornească de la ideea că se adresează nu unui „diabetic copil“ ci unui „copil cu diabet“, căruia trebuie să i se asigure o viață cît mai apropiată de normală și o pregătire adecvată în vederea inserției sale sociale ulterioare.*

### 6. Prevenirea și tratamentul unor complicații.

a) *Diabetul și bolile intercurente* (în special infecțiile).

Infecțiile constituie o situație dificilă în evoluția copilului diabetic. Pe de o parte, metabolismul este crescut, atrăgînd după sine creșterea nevoilor de insulină ; pe de altă parte, anorexia și vărsăturile reduc aportul de hidrocarbonate ; pericolele majore sînt : acidocetoza și hipoglicemia. În principiu, în timpul infecțiilor moderate severe, se va trece la regimul de insulină cristalină, în 4 prize zilnice, bazat pe nevoile obișnuite de insulină. Cantitățile sînt adaptate în funcție de rezultatele determinărilor în perioadele premergătoare injecției de insulină.

b) *Apariția bolilor însoțite de vărsături și diaree* la copilul diabetic ridică probleme deosebite de îngrijire. Ele conduc la deshidratare rapid, blochează mecanismele fiziologice de luptă contra acidozei (îndeosebi renale) și pot duce la apariția cetozei de foame. În formele ușoare, se administrează soluții bogate în hidrocarbonate simple (glucoză, fructoză, zaharoză), în cantități mici și la intervale scurte *per os*, asociate folosirii supozitoarelor antiemetice (proclorperazină la copilul peste 7 ani). În formele mai grave, se întrerupe aportul oral, se practică rehidratarea parenterală, cu soluții hidroelectrolitice și bogate în hidrocarbonate ; tratamentul insulinic (insulină cristalină) va fi adaptat în funcție de rezultatele examenelor de laborator (glicemie, glicozurie, cetonemie, cetonurie, echilibru acidobazic).

c) *Hipoglicemia.* Constituie o complicație majoră a diabetului juvenil tratat cu insulină. În cazul în care nu este recunoscută și tratată prompt și adecvat, poate duce la sechele neurologice severe, definitive.

Clinic, se prezintă sub două forme :

— scăderea rapidă a glicemiei însoțită de semne de alarmă și simptome de acțiune a hormonilor de contrareglare (tremurături, paloare, transpirații, tahicardie, hipersudorație vîscoasă și rece). Ulterior se notează somnolență, confuzie mentală, deprimarea senzoriului, comă și convulsii ;

— scădere lentă a glicemiei, în care semnele de alarmă sînt neclare și se instalează treptat modificarea personalității, senzoriului.

Diagnosticul este pus pe baza aprecierii semicantitative a glicemiei (Dextrostix $^{R}$) sau prin dozarea glicemiei (valori în general sub 40 mg%).

*Prevenirea reacțiilor hipoglicemice* constă în cunoașterea factorilor ce pot produce hipoglicemia (vîrful de acțiune al insulinei, efort, prînzuri omise, momentul din evoluția naturală a diabetului la copil etc.) și în dozarea insulinei în cadrul unor limite de toleranță („glicozuria de securitate“).

*Dacă nu se reușește prevenirea accidentelor hipoglicemice, recunoașterea rapidă și tratarea lor promptă sînt esențiale pentru prognostic.*

*Tratamentul* constă în :

— consum rapid de hidrocarbonate cu acțiune rapidă (zahăr, glucoză, fructe bogate în hidrocarbonate) din momentul apariției semnelor de alarmă. *Diabeticul trebuie să aibă totdeauna asupra sa cuburi de zahăr sau tablete de glucoză, pentru a realiza un aport rapid de hidrocarbonate în cazul iminenței unei reacții hipoglicemice ;*

— în cazul în care s-au instalat deja tulburările de conștiență este indicată administrarea de glucoză i.v. (soluție 33%) sau în perfuzie endovenoasă (20%), în cantități suficiente pentru reluarea stării de conștiență normală ;

— poate fi folosit — în caz de urgență — și glucagonul, în doză de 1 mg i.m., care produce eliberarea glucozei din glicogenul hepatic și creșterea rapidă a glicemiei.

d. *Fenomenul Somogyi* este, în experiența unor autori, una dintre cele mai frecvente complicații ale terapiei insulinice, fiind consecința supradozajului cronic, ce rezultă din încercarea de a menține cu orice preț glicemia în limite normale. Hipoglicemia ce apare ca urmare a dozelor excesive de insulină în administrarea cronică (de obicei peste 1 u/kg/zi la preadolescent și peste 1,5 u/kg/zi la adolescent), rămîne de cele mai multe ori clinic necunoscută, ea producîndu-se în cursul somnului, în special în orele dimineții. Ea este însă urmată de descărcări importante de antagoniști insulinici hiperglicemianți ce antrenează mobilizarea depozitelor de glicogen cu hiperglicemie consecutivă, la care se adaugă hiperlipemie, cetonemie, glucozurie și cetonurie. Întregul tablou biologic realizează falsa impresie a unor doze insuficiente de insulină, conducînd de cele mai multe ori la majorarea în continuare a dozelor administrate, deteriorare progresivă a homeostaziei metabolice și punerea în discuție a unei posibile rezistențe insulinice (în realitate extrem de rară : 5/1 000 din cazuri). Dacă fenomenul Somogyi persistă timp de mai multe luni, se constată de obicei cetonurie constantă, uneori acidocetoză întîrzierea creșterii, hepatomegalie, hiperlipemie și alte manifestări legate de evoluția necontrolată a bolii. Supradozajul insulinic cronic determină uneori obezitate. Alteori se notează emaciere progresivă și scădere ponderală ca urmare a efectului catabolic al antagoniștilor insulinici (hormonul somatotrop, cortizol, glucagon). Prima condiție a diagnosticului corect o constituie cunoașterea în sine a fenomenului și a frecvenței considerabile cu care survine. Dozele anterioare de insulină de peste 1—1,5 u/kg/zi în administrare prelungită constituie un argument puternic de prezumție. Transpirațiile nocturne, trezirea copilului din somnul de noapte cu cefalee, iritabilitate, ca și cetonuria fără glicozurie în urina de dimineață, constituie argumente suplimentare de diagnostic. Confirmarea fenomenului Somogyi rezidă în demonstrarea hipoglicemiei care este urmată spontan de hiperglicemie. Aceasta necesită însă de cele mai multe ori monitorizarea continuă a nivelurilor glicemiei în decurs de 24 de ore. Sub aspect terapeutic, reducerea rapidă a dozelor de insulină la nivelurile adecvate pentru vîrstă și greutate, s-a dovedit periculoasă. Modalitatea optimă, o constituie reducerea progresivă a dozelor, cu 10% la fiecare 4—7 zile. La aceia dintre bolnavi la care dozele anterioare de insulină nu erau mult peste cele optime, s-a dovedit utilă redistribuirea fracțiunilor administrate în decursul zilei, cu sustragerea unei treimi din doza de insulină de dimineață și administrarea acesteia în orele de după amiază. Dacă dezechilibrul metabolic persistă cu toate măsurile anterioare, devine necesară monitorizarea glicemiei pe durată a 24 de ore în funcție de care se stabilesc dozele optime de insulină. Numai hiperglicemia persistentă fără hipoglicemie tranzitorie, autorizează afirmarea rezistenței insulinice.

e) *Coma diabetică hiperosmolară* constituie, la copilul diabetic, o eventualitate cert dovedită și de o importanță deosebită, ținînd seama de prognosticul său grav (evoluție fatală în aproximativ 50% din cazuri). Caracteristicile care definesc coma hiperosmolară diabetică sînt hiperglicemia în absența sau cu minimă acidoză, hiperosmolaritate, deshidratare severă și comă. Absența acidozei este în prezent insuficient explicată.

Tratamentul este similar comei diabetice cu acidocetoză, exceptînd ritmul rehidratării care trebuie să fie mult mai lent, pentru a preveni modificările rapide de osmolaritate, ce antrenează agravarea manifestărilor neurologice prin edem cerebral.

### 3.1.12.4. PROBLEME PUSE DE ÎNGRIJIREA DIABETULUI ZAHARAT LA PUBERTATE ȘI ADOLESCENȚĂ

Pubertatea și adolescența constituie etape importante în evoluția naturală a diabetului zaharat la copil.

Dificultățile de îngrijire sînt legate de :

— creșterea relativ rapidă a necesarului de insulină, condiționată de puseul de creștere prepubertar și pubertar, ca și de modificările echilibrului hormonal la această vîrstă ;

— modificările psihologice caracteristice acestei perioade : copiii diabetici ajunși la pubertate acceptă cu greu ideea că au diabet zaharat, au un comportament negativist față de măsurile terapeutice : omit prizele de insulină, mănîncă neregulat, refuză să-și testeze urina.

Eforturile medicului constau în creșterea sprijinului psihologic acordat familiei și bolnavului, explicînd detaliat problemele legate de specificul bolii, insistînd cu fermitate asupra respectării schemei de tratament și regimului dietetic, ajutînd copilul cu diabet zaharat să surmonteze dificultățile de adaptare la viața colectivului și să-și realizeze inserția socială și profesională adecvată. Experiența insistă asupra utilității taberelor de vară pentru copiii diabetici, pe durată de 2—4 săptămîni și sub control medical adecvat, care-și propun să îmbine activitatea recreațională și de integrare în colectiv (scăderea complexelor) cu cea educativă, de cunoaștere mai aprofundată a propriei sale boli și a modalităților de a trece, în mod individual, peste dificultățile de adaptare legate de boală.

După adolescență necesarul de insulină — în general — se stabilizează la un nivel crescut față de cel anterior, rămînînd astfel pentru restul de ani de tratament.

### 3.1.12.5. DIABETUL ŞI INTERVENŢIILE CHIRURGICALE : DIABETUL ŞI ANESTEZIA

Terapia modernă a diabetului zaharat permite executarea intervenţiilor chirurgicale la copilul diabetic, cu riscuri şi rezultate similare ca la copilul normal. Trebuie respectate anumite principii referitoare la anestezia generală şi la momentul intervenţiei chirurgicale, pe care le vom prezenta succint :

— diabetul trebuie stabilizat înaintea operaţiilor fără caracter de urgenţă ;

— în intervenţiile de urgenţă, diabetul nu constituie o contraindicaţie, exceptînd cazurile cu cetoză moderată sau severă, care trebuie obligatoriu reechilibrate, în timpul cel mai scurt, înaintea intervenţiei.

În ceea ce priveşte atitudinea terapeutică, în funcţie de diversele situaţii posibile, se recomandă următoarele :

a) în cazul intervenţiilor fără caracter de urgenţă, la bolnavul echilibrat, va fi continuat tratamentul obişnuit (regimul alimentar, scheme de insulinoterapie) pînă în ziua operaţiei ;

b) în cazul unor intervenţii fără caracter de urgenţă, ca şi în cazul intervenţiilor de urgenţă la bolnavul cu diabet zaharat dezechilibrat, se echilibrează în prealabil bolnavul, folosind un regim alimentar adecvat şi insulină cristalină, în 4 prize zilnice şi în administrare s.c. sub control clinic şi biologic (vezi terapia acidocetozei diabetice) ;

c) în cazul unei intervenţii de urgenţă la un bolnav echilibrat este contraindicată orice întîrziere ;

d) în cazul unei cetoze moderate sau severe, fără comă, la un bolnav cu diabet zaharat ce necesită intervenţie de urgenţă, se va folosi un răgaz minim de 4—6 ore, cu administrarea de doze corespunzătoare de insulină s.c., de lichide adecvate parenteral, pentru a reface metabolismul glucidic, echilibrul acidobazic şi balanţa hidroelectrolitică înaintea practicării intervenţiei de urgenţă (vezi tratamentul acidocetozei diabetice) ;

e) bolnavii cu comă diabetică nu trebuie supuşi intervenţiilor anterior echilibrării, cu excepţia procedurilor minore şi care înlătură dezastre imediate (drenajul unui abces, dezobstruarea căilor respiratorii, hemostaza, denudarea unei vene periferice etc.).

*Măsurile ce trebuie luate în ziua operaţiei* variază în funcţie de natura şi urgenţa intervenţiei, de severitatea diabetului, starea clinică a bolnavului, anestezia, necesitatea întreruperii alimentaţiei orale postoperator etc. Obiectivele terapiei sînt : evitarea cetozei şi prevenirea reacţiilor hipoglicemice. Dacă intervenţia necesită rehidratare parenterală, se va face un bilanţ strict al balanţei lichidiene, se vor administra parenteral cantităţi adecvate de soluţii glucozate, electrolitice şi alcalinizante, în funcţie de rezultatele determinărilor biologice. În cazul unei alimentaţii orale posibile, se fracţionează lichidele şi hidrocarbonatele în 4 prînzuri egale, sub formă de soluţii glucozate şi electrolitice.

*Se administrează exclusiv insulină cristalină,* de obicei 1/4 din doza obişnuită, înaintea intervenţiei şi urmată de ingerarea unei soluţii glucozate care aduce aportul normal de glucoză al unei mese obişnuite a bolnavului ; postoperator se injectează subcutanat doze de insulină la fiecare

6 ore, adaptate gradului glicozuriei*. Este preferabilă menținerea unei glicozurii ușoare, în primele 2—3 zile după operație („glicozurie de siguranță"). Îndată ce este posibil, bolnavul va reveni la schema dietetică și terapeutică anterioară momentului intervenției. În cazul în care este nevoie de un repaus digestiv mai îndelungat, se va practica alimentația parenterală (alături de soluțiile glucozate și electrolitice corespunzătoare se vor administra hidrolizate de proteine, vitamine, oligoelemente).

Alegerea anesteziei este de competența specialistului anestezist. Metoda de elecție este de obicei anestezia regională (tronculară). Premedicația anesteziei regionale sau generale va fi individualizată ; sînt preferabile combinațiile care evită greața și vărsăturile (evitarea morfinei și scopolaminei) ; în cazul în care anestezia generală se impune sînt de ales combinațiile care cresc cel mai puțin glicemia** ; este larg folosită asocierea : pentotal i.v. + protoxid de azot + (cînd este necesar) un miorelaxant.

### 3.1.12.6. PREVENIREA COMPLICAȚIILOR VASCULARE LA COPILUL CU DIABET ZAHARAT

Complicațiile degenerative vasculare în cadrul diabetului zaharat juvenil nu sînt încă bine precizate în ceea ce privește mecanismul lor de producere. Tendința actuală este de a le socoti ca leziuni independente ale unei aceleiași cauze care produce și tulburările metabolismului hidrocarbonatelor. Ele sînt prezente deja, în momentul diagnosticării diabetului, la mulți copii. Interesează îndeosebi vasele mici oculare, vasele mucoaselor și vasele renale (nefropatia diabetică, sindromul Kimmelstiel-Wilson vor fi tratate separat) și se manifestă prin : spasm, obliterare vasculară și edem localizat. Producerea lor s-ar datori unei anomalii a țesutului conjunctiv în diabetul zaharat, ce interesează îndeosebi colagenul vascular.

Studiile mari epidemiologice arată că producerea lor este mai puțin legată de durata evoluției bolii decît de lipsa unui control adecvat al acesteia. Este mai ușor însă să se demonstreze că perioade temporare de instabilitate a diabetului pot duce la cataractă, decît să se arate că un control corect și de lungă durată prezervă bolnavul de apariția modificărilor degenerative (vasculopatie periferică, retinopatie diabetică, ș.a.). Pînă ce se va dispune de date mai sigure în ceea ce privește patogenia modificărilor degenerative în diabetul zaharat, echilibrarea permanentă a bolii constituie mijlocul cel mai bun de prevenire sau de întîrziere a instalării acestora.

---

* Este indicată colectarea urinilor și dozarea glicozuriei din urinile recoltate în intervalul dintre două administrări de insulină !

** Toate anestezicele generale cresc glicemia. Eterul are cea mai pronunțată acțiune în acest sens, urmat — în ordine descrescîndă — de ciclopropan, fluotan și protoxid de azot. Efectele lor hiperglicemiante sînt ușor combătute de insulinoterapie, încît dacă folosirea lor este absolut necesară pentru securitatea intervenției, ea este posibilă.

### 3.1.12.7. ENDOCRINOPATII ASOCIATE AUTOIMUNE

În unele cazuri, diabetul juvenil apare în cadrul unui tablou de afectare autoimună pluriendocrină (tiroidită autoimună, medulosuprarenalită — adrenalită autoimună, sau ambele) sau, mai rar, în cadrul unor alte afecțiuni autoimune (anemia pernicioasă, *miastenia gravis).*

Manifestările din partea acestor afecțiuni asociate pot fi clinic manifeste sau latente, totdeauna însă demonstrabile ca atare și deseori și ca mecanism autoimun de producere (autoanticorpi, în special antimicrozomali). În acest cadru hipotiroidismul primar este cea mai frecventă endocrinopatie autoimună asociată (aproximativ 20% din cazurile de diabet la copil, majoritatea cazurilor rămînînd însă clinic latente).

Anticorpii antitiroidieni sînt decelabili în 44% din aceste cazuri. Oprirea creșterii la copilul diabetic recunoaște uneori drept cauză o astfel de hipotiroidie. Este recomandabil din acest punct de vedere un bilanț anual al funcției tiroidiene la toți copiii diabetici. Hipoadrenalismul tip boala Addison se notează la copiii diabetici cu o frecvență de 5 ori mai mare în comparație cu populația generală și poate constitui o amenințare vitală prin sine, astfel încît evaluarea funcțională devine necesară cu fiecare control practicat copilului diabetic. Sub acest aspect prima manifestare care trebuie să atragă atenția este modificarea neexplicată a necesarului de insulină.

În contrast cu diabetul adultului, boala Addison poate precede la copil debutul diabetului. Prezența anticorpilor autoimuni este mai rară în acest caz, în comparație cu tiroidita autoimună.

### 3.1.12.8. SINDROMUL MAURIAC

Sindromul Mauriac constă în asocierea întîrzierii în creștere (hipostatură) cu o hepatomegalie masivă și importantă infiltrare grasă hepatică. Se întîlnește în cazurile de diabet infantil tratat necorespunzător (insuficient sau netratat) timp îndelungat. Manifestările caracteristice se datoresc perturbării creșterii prin tendința catabolică a diabetului netratat și mobilizării crescute a lipidelor periferice, cu infiltrare grasă hepatică masivă consecutivă. Tratamentul constă în folosirea dozelor adecvate de insulină.

## 3.1.13. EVOLUȚIA DIABETULUI ZAHARAT AL COPILULUI

Multe din problemele referitoare la evoluția diabetului zaharat la copil sînt prezentate anterior, legat de „evoluția naturală" a acestuia. Sînt de făcut doar scurte considerații rezumative :

— diabetul zaharat al copilului este o boală cronică, evoluînd sub forma unor perioade de echilibrare, realizate terapeutic (dietă și insulinoterapie), alternînd cu perioade de dezechilibru metabolic, legate de infecții, excese alimentare, lipsa unei terapeutici adecvate ;

— mortalitatea este legată de dezechilibrele severe (coma acidocetozică), de evoluția severă a infecțiilor sau de unele accidente terapeutice (hipoglicemiile severe, hipokaliemia postacidotică). În mai mică măsură, la copil, ea este consecința tulburărilor degenerative (nefropatia diabetică, de exemplu) ;

— pe măsură ce bolnavul avansează în vîrstă și îndeosebi în condițiile tratării necorespunzătoare a acestuia, cu lungi perioade de dezechilibre metabolice, riscul tulburărilor degenerative (retinopatie diabetică, nefropatie diabetică, modificări vasculare periferice și cardiopatie ischemică coronariană la adult) devine considerabil.

### 3.1.14. PROGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT JUVENIL

Prognosticul imediat este bun, mortalitatea în cursul copilăriei fiind minimă ; rarele decese prin diabet zaharat la copil sînt legate de supradozajul masiv al insulinei sau de coma acidocetozică neglijată. Acest aspect impune necesitatea diagnosticului prompt și a instituirii rapide a tratamentului episoadelor acidocetozice.

În ceea ce privește prognosticul tardiv, el este încă incert. Statistici mari au arătat că un număr redus de bolnavi diagnosticați la vîrsta copilăriei au depășit 30—40 de ani de evoluție, legat probabil și de faptul că terapia diabetului zaharat infantil era în urmă cu 30—40 de ani la începuturile sale. Nu trebuie uitat că speranța de viață a copilului diabetic, cu acidocetoză, nu depășea 1 an înainte de insulinoterapie.

La adult, pînă la 90% din cei la care diabetul zaharat a debutat cu 30—40 de ani mai înainte au prezentat complicații degenerative vasculare, invalidante și deseori fatale, ceea ce subliniază prognosticul tardiv redutabil al acestei afecțiuni. La copil, statistici mari arată însă că 10% din bolnavi pot să nu aibă manifestări degenerative vasculare, situație ce persistă chiar după ce au depășit vîrsta adolescenței.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BELLOIU D. — „Diabetul zaharat" în Milcu St. M. (sub red.) „Endocrinologie clinică", Ed. medicală, București, 1967, p. 490.
2. COURPOTIN C. — „Diabète sucré" în Perelman R. „Pédiatrie pratique" Tome II Maloine S. A. Editeur, Paris, 1979, p. 1 457.
3. DRASH A. L. — "Juvenile diabetes mellitus" în Gellis S. S., Kagan B. M. (editors) "Current pediatric therapy" W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, 1976, p. 319.
4. DRASH A. L. — "Diabetes mellitus" în Vaughan V. C., Mckay R. J., Behrman R. E. „Nelson Textbook of Pediatrics, W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, 1979, p. 1 581.
5. FARQUHAR J. W. — "Diabetes mellitus" în Forfar J. O., Arneil C. G., "Textbook of pediatrics" Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1973.
6. FELIG P. — "Current concepts : diabetic ketoacidosis" *New Engl. J. Med.* 290 : 1 360, 1974.
7. HARNACK C. A. (sub red.) — "Therapie der Krankheiten des Kindesalters" Ed. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1976.
8. JACKSON E. L., PICKENS J. M. — „Copilul diabetic" în Duncan G. G. (sub red.) : „Bolile metabolismului" Editura medicală, București, 1966, p. 1 324—1 325.
9. KANMLICK J. J., EHRICH R.M. : — "Insulin and sodium bicarbonate treatment of diabetic ketoacidosis : a retrospective review" *J. Pediat.,* 83 : 268, 1973.

10. KAUFMEN I. A., KELLER M. A., NYHAN W. L. — "Diabetic ketosis and acidosis : the continous infusion of low doses of insulin" *The J. of Pediat.* 87 : 846, 1975.
11. LESTRADET H. — „Le diabète de l'enfant" în G. Huault et coll. „Pediatrie d'urgence", Flammarion, Paris, 1977, p. 190.
12. MARTIN M. M., MARTIN A. L. — "Continous low-dose infusion of insulin in the treatment of dietetic ketoacidosis in children" *J. Pediat.* 89 : 560, 1976.
13. MINCU I., HÎNCU N. — „Bolile metabolice în practica medicală", Editura Dacia, Cluj-Napoca 1981, vol. I, cap. IV.
14. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — Diabetul zaharat la copil, partea I, *Pediatria*, 31, 39—61, 1982.
15. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — Diabetul zaharat la copil, partea a II-a, *Pediatria*, 31, 97—110, 1982.
16. ROHN R., MCLAUREN N. K. — "Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis" *Pediatr. Ann.*, 4 : 32, 1975.
17. TRAVIS L. B. — "Diabetes mellitus" în Gellis S. S., Kagan B. M. (editors) "Current pediatrics Therapy" 6th edition, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1973, p. 329—336.
18. VOICULESCU V., STOICA EM. — „Stările comatoase" Editura medicală, București, 1967, p. 153.
19. WEIL W. B. — "Diabetes mellitus" în Barnett H. L. (editor) "*Pediatrics*" 14th edition, Appleton—Century Crofts, New York, 1968, p. 433—447.
20. "National Diabetes Data Group" : Clasification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance" — *Diabetes*, 28 : 1 039, 1979.

## 3.2. HIPOGLICEMIILE

Adîncirea tot mai accentuată a cunoștințelor noastre — legată de perfecționarea continuă a tehnicilor de investigație — a permis sistematizarea patologiei metabolismului hidrocarbonaților.

### 3.2.1. METABOLISMUL HIDROCARBONATELOR

Sursa de hidrocarbonate în alimentația omului este reprezentată în special de poliazaharide (amidon, dextrine, glicogen, pentozani) și dizaharide (zaharoză, lactoză, maltoză).

Monozaharidele libere constituie o proporție mică a alimentației. Există firește diferențe în repartiția hidrocarbonatelor ingerate în funcție de vîrstă (ex. : în alimentația sugarului predomină în aport — în cazul alimentației naturale — lactoza etc.), tipul de dietă, obiceiuri alimentare.

Polizaharidele și dizaharidele alimentare sînt descompuse prin procese enzimatice în tubul digestiv, în elemente care sînt absorbite : glucoză, fructoză, galactoză și pentoze. Pentru înțelegerea hipoglicemiilor, s-a dovedit că etapa digestiei și absorbției intestinale este puțin importantă, încît nu se insistă.

*Menținerea homeostaziei glicemice* constituie însă un aport important al cunoștințelor actuale, furnizînd numeroase informații utile în ceea ce privește verigile la care se pot produce perturbații susceptibile de a sta la baza sindroamelor hipoglicemice întîlnite în practica pediatrică.

La individul normal, în perioadele interabsorbtive, menținerea glicemiei normale este dependentă de următoarele mecanisme (tabelul 3.19 și fig. 3.7) :

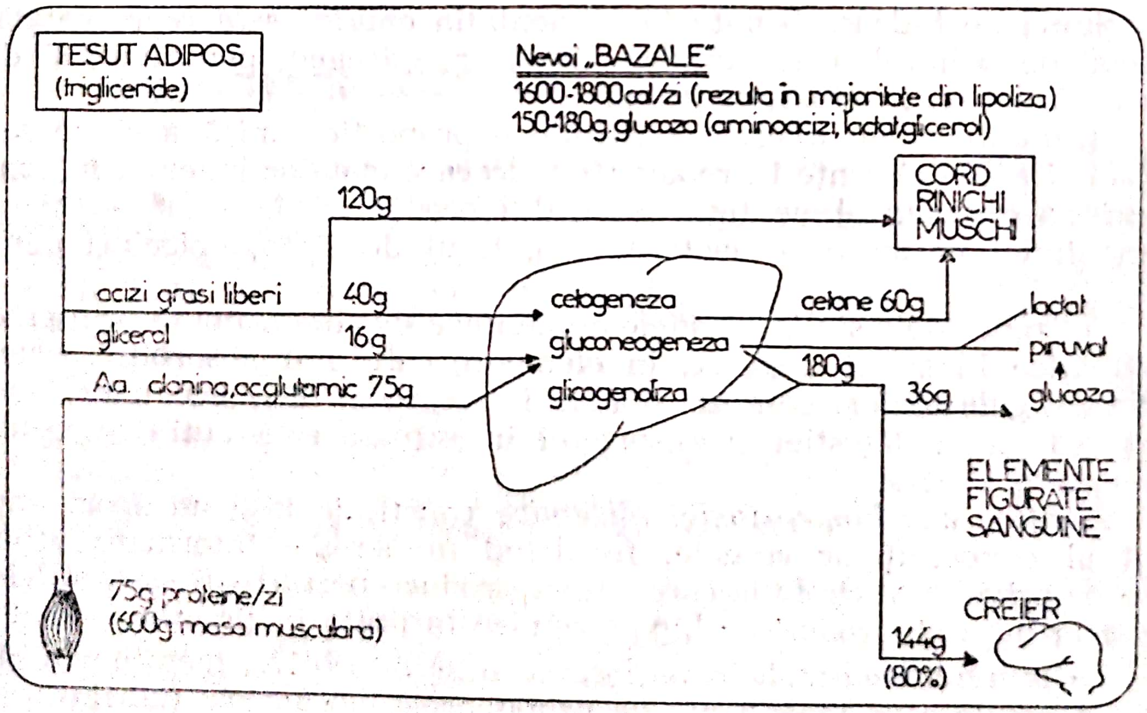
Tabelul 3.19

### Homeostazia glicemică în deprivare
(producția endogenă de glucoză) (A. S. Pagliara)

---

1. *Aprovizionarea cu substrate endogene neoglucogenice*
   - Aminoacizii glucoformatori furnizează >50% din glucoza neoformată
     - (Sursa principală: mușchii scheletici)
       - ● Alanina (50%)
       - ● Acidul glutamic ș.a.
   - Lactat = 30% (Ciclul Cori)
   - Glicerol (lipoliză) = 10%
2. *Sistem enzimatic glicogenolitic și gluconeogen intact*
   - Sinteza de glicogen
     - Glicogen sintetaza
     - Amilo 1,4 → 1,6-transglucozidaza
   - Glicogenoliza
     - Fosforilaza
     - Amilo-1-4-glucozidaza (maltaza acidă lizozomală)
     - Amilo 1-6-glucozidaza (enzima de deramificare)
   - Gluconeogeneza (în secvență: patru enzime)
     - Glucozo-6-fosfataza
     - Fructozo-1-6-difosfataza
     - Fosfoenolpiruvat carboxilaza
     - Piruvat carboxilaza
   - Metabolism normal al galactozei și fructozei
3. *Sistem endocrin*
   - Insulina = hipoglicemiant
   - ACTH, Cortizol, Glucagon, STH, Adrenalina } Hiperglicemianți

---



TESUT ADIPOS
(trigliceride)
Nevoi „BAZALE"
1600-1800cal/zi (rezulta în majoritate din lipoliza)
150-180g glucoza (aminoacizi, lactat, glicerol)
CORD
RINICHI
MUSCHI
120g
acizi grasi liberi
40g
glicerol
16g
Aa. alanina, ac.glutamic 75g
cetogeneza
gluconeogeneza
glicogenoliza
cetone 60g
lactat
piruvat
glucoza
180g
36g
ELEMENTE
FIGURATE
SANGUINE
75g proteine/zi
(600g masa musculara)
CREIER
144g
(80%)

*Fig. 3.7.* Metabolismul energetic la omul adult în perioada de foame (Cahill).

1) un aport adecvat de substrate gluconeogenice endogenice (aminoacizi, glicerol, lactat) ;

2) sisteme enzimatice glicogenolitice și gluconeonegetice intacte funcțional (fig. 3.8) ;

3) sistem endocrin normal pentru integrarea și modelarea celor două mecanisme precedente.

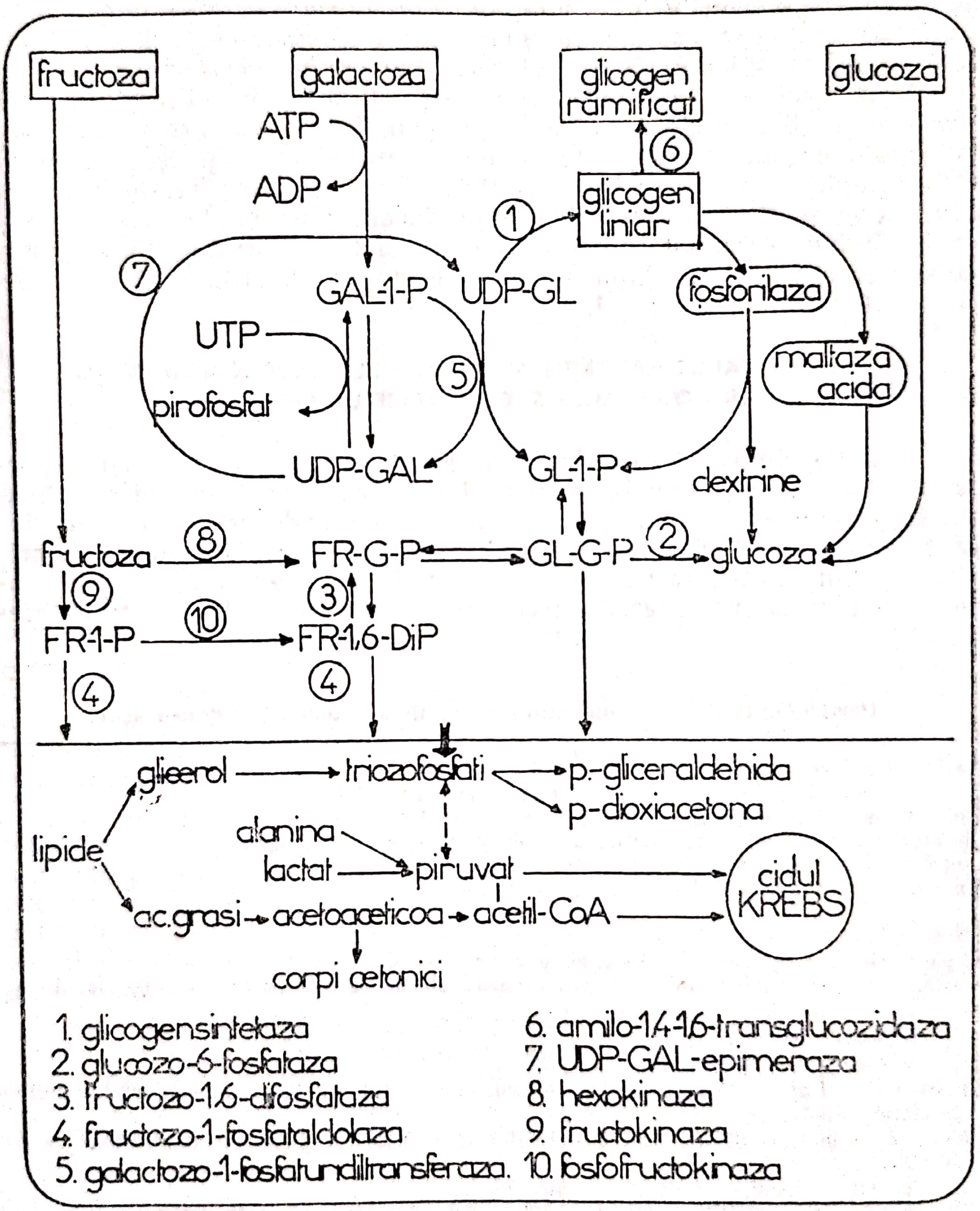

fructoza
galactoza
glicogen ramificat
glucoza
ATP
ADP
⑥
glicogen liniar
①
⑦
GAL-1-P
UDP-GL
fosforilaza
UTP
⑤
maltaza acida
pirofosfat
UDP-GAL
GL-1-P
dextrine
fructoza
⑧
FR-G-P
GL-G-P
②
glucoza
⑨
③
FR-1-P
⑩
FR-1,6-DiP
④
④
glicerol
triozofosfati
p.-gliceraldehida
p-dioxiacetona
lipide
alanina
lactat
piruvat
ciclul KREBS
ac.grasi
acetoacetic
acetil-CoA
corpi cetonici
1. glicogensintetaza
2. glucozo-6-fosfataza
3. fructozo-1,6-difosfataza
4. fructozo-1-fosfataldolaza
5. galactozo-1-fosfaturidiltransferaza.
6. amilo-1,4-1,6-transglucozidaza
7. UDP-GAL-epimeraza
8. hexokinaza
9. fructokinaza
10. fosfofructokinaza

*Fig. 3.8.* Căile metabolice ale hidrocarbonatelor : deficite enzimatice cauze de hipoglicemie.

Adultul normal este capabil să-și mențină glicemia în limite normale, chiar în condițiile întreruperii aportului energetic timp de săptămîni sau, în cazul indivizilor obezi, timp de luni de zile. Spre deosebire, nou-născutul normal îndeosebi, dar și copilul normal, demonstrează o scădere progresivă a glicemiei pînă la niveluri hipoglicemice, cînd sînt supuși unei privațiuni alimentare chiar de scurtă durată (24—48 ore). Motivele acestei deosebiri între adult și copil nu sînt pe de-a-ntregul cunoscute, dar se impune ca o primă concluzie faptul că *organismul în creștere este incapabil de a produce suficientă glucoză prin mecanisme endogene încît să-și satisfacă nevoile obligatorii corporale de hidrocarbonate.*

În perioada postprandială imediată (4—8 ore) glucoza derivă în primul rînd din depozitele hepatice de glicogen, în timp ce în cazul unui post prelungit, organismul depinde de neosinteza glucozei (neoglucogeneză). Cunoștințele actuale sînt încă insuficiente în ceea ce privește aspectele cantitative și dinamica utilizării și producerii glucozei la nou-născut și copil. Trebuie subliniat că cele mai multe date provin din studiile de la adult ; se consideră că informațiile obținute pot fi utilizate în înțelegerea acestor aspecte și la copil.

### 3.2.1.1. PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI HIDROCARBONATELOR LA NOU-NĂSCUT ȘI COPIL (TABELUL 3.20)

Studiile clinice și experimentale au dovedit drept cea mai importantă caracteristică a metabolismului hidrocarbonatelor la organismul imatur incapacitatea de a produce, prin mecanisme endogene, suficientă glucoză pentru a acoperi necesitățile obligatorii în cursul momentelor de privațiuni alimentare. Acest lucru este îndeosebi adevărat în perioada neonatală ; la nou-născut se găsesc frecvent niveluri ale glicemiei mult infe-

*Tabelul 3.20*

**Particularitățile metabolismului energetic „de foame" la nou-născut**

Nevoi energetice/kg de 2—3 ori mai mari ca la adult
Consum sporit de glucoză : raport creier/masă totală > adult
Depozite hepatice de glicogen suficiente pentru 8—12 ore
„Imaturitatea" sistemelor enzimatice ale glicogenolizei și neoglucogenezei
„Imaturitatea" mecanismelor endocrine de reglaj
Mase musculare (substrate neoglicogenice) reduse

*Consecințe*

După 8—12 ore rezervele hepatice de glicogen sînt epuizate
Homeostazia glicemică devine tributară exclusiv gluconeogenezei care este imperfectă
- ca posibilități de mobilizare a substratelor
- sisteme enzimatice
- reglarea endocrină

În absența unui aport corect, după 24—48 ore, se constituie hipoglicemia (nou-născut normoponderal, sănătos)
Predispoziția pentru hipoglicemie este mult mai mare la categoria de nou-născuți cu risc crescut
- atît în condiții de deprivare energetică
- cît și în condițiile unui aport adecvat în măsura în care intervine unul sau mai mulți dintre factorii etiologici

rioare valorilor de la adultul normal sau copilul normal de vîrstă mai mare. O cercetare efectuată pe un număr mare de subiecţi arată următoarele valori :

— Nou-născut la termen, mediu termic ambiant corespunzător = 60 ± 17 mg%.

— Nou-născut la termen, mediu ambiant rece = 45 ± 14 mg%.

Aceste valori au tendinţa de a fi şi mai mici la cea mai mare parte a nou-născuţilor cu greutate la naştere sub 2 500 g ; cele mai scăzute valori se întîlnesc cu frecvenţă crescută în primele 24 de ore.

Cauzele care ar putea sta la baza acestui comportament particular al glicemiei la nou-născut sînt :

1) oprirea bruscă a aportului de glucoză transplacentar ;

2) aportul alimentar redus în primele zile (prima zi) de viaţă ;

3) conţinutul scăzut în glicogen al ficatului neonatal ;

4) o eventuală capacitate scăzută de glicogenoliză prin absenţa sau activitatea scăzută a enzimelor glicogenolitice ;

5) eventuala întîrziere a intrării în funcţie a neoglucogenezei ;

6) eventuala insuficienţă a corticosuprarenalei sau medulosuprarenalei ;

7) hiperinsulinismul secundar hiperplaziei insulelor Langerhans sau unei secreţii imperfect reglate.

La făt, glucoza constituie sursa majoră de energie. Glucoza este livrată fătului pe cale placentară ; placenta are o capacitate selectivă faţă de hidrocarbonate, consimţind pasajul glucozei, dar nu şi al fructozei, reglînd în parte glicemia fetală. Există relaţii foarte strînse între glicemia fetală şi cea maternă (prima este egală cu 50—60% din valorile de la mamă). La orice variaţie a glicemiei materne corespunde — în valori proporţional mai mici — o variaţie a nivelului sanguin fetal al glucozei. Pe măsură ce vîrsta de gestaţie creşte, reglarea glicemiei fetale cîştigă o tot mai mare independenţă (experimental, la fătul de animale aproape de termen, dacă schimburile materno-fetale sînt întrerupte, valorile glicemiei nu suferă variaţii brutale, chiar în condiţiile unei depleţii de glicogen provocate artificial prin anoxie prelungită).

În momentul naşterii, întreruperea aportului de glucoză de origine maternă pune nou-născutul în faţa necesităţii de a-şi acoperi metabolismul energetic aproape exclusiv cu glucoză care provine — într-o primă etapă — din glicogenul hepatic şi muscular şi — într-un al doilea timp — din neoglucogeneză. *În consecinţă, pentru a nu se produce hipoglicemie neonatală este indispensabilă integritatea sistemelor care reglează glicogenosinteza, glicogenoliza şi neoglucogeneza.*

Rezervele de glicogen hepatic ale fătului cresc în timpul ultimei perioade de viaţă intrauterină, la finele căreia ficatul poate conţine glicogen în proporţie de 40—100 mg/g de ţesut, mai mare ca valoarea respectivă de la adult. Este explicabil de ce în anumite condiţii : prematuritate, malnutriţie intrauterină, rezervele scăzute de glicogen hepatic constituie una din explicaţiile hipoglicemiei (fig. 3.9).

În primele 12—24 ore de viaţă extrauterină se produce o depleţie masivă a glicogenului hepatic şi refacerea depozitelor — dovadă în special a instaurării neoglucogenezei — depinde de diverşi factori. Durata întreruperii aportului oral și condițiile generale de nutriție ale nou-născutului joacă un rol, dar acest proces este în special dependent de gradul de maturitate al nou-născutului. Trecerea la alimentația orală, naturală sau artificială, duce la o creștere a aportului de aminoacizi și lipide, cu o diminuare relativă a glucozei comparativ cu nutriția transplacentară. Ficatul nou-născutului trebuie să fie capabil, într-o perioadă de timp relativ scurtă, să utilizeze ca sursă de energie nu numai glucoza, ci și lipidele și proteinele disponibile din alimentația lactată, în cantități mult superioare față de aportul din perioada intrauterină. Pentru a se putea realiza această adaptare, ca și pentru a utiliza rezerva de glucide, nou-născutul nu trebuie să prezinte deficite tranzitorii sau permanente ale activității enzimatice.

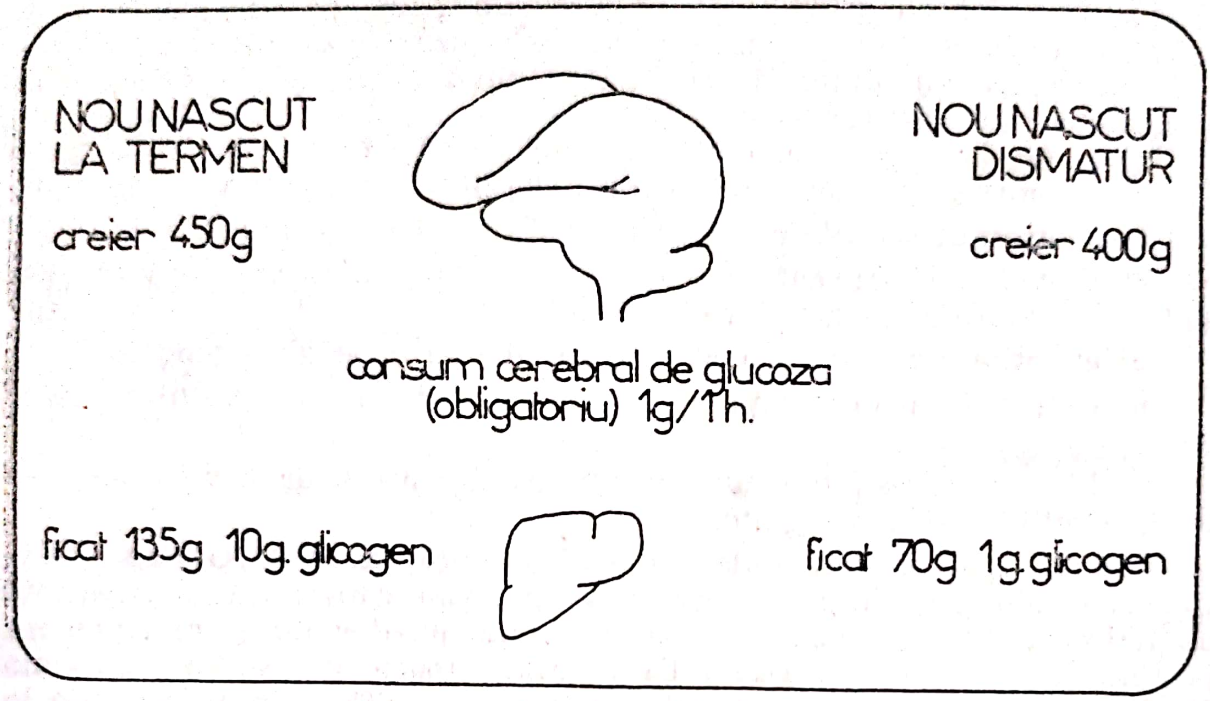


*Fig. 3.9.* Relația raportului glicogen hepatic/consum cerebral de glucoză la nou-născutul la termen și la dismatur, în explicarea hipoglicemiei dismaturului.

*Se știe astăzi cu siguranță — deși există încă anumite puncte obscure în ceea ce privește maturația sistemelor enzimatice — că dezvoltarea normală a diverselor etape ale metabolismului energetic al fătului și nou-născutului e condiționată de maturarea normală a unui număr de activități enzimatice.*

Astfel, glicogenosinteza este dependentă în special de maturația activității glicogen-sintetazice (UDP-glicogen glucozil transferaza).

Activitatea glicogenolitică — îndeosebi cea produsă după naștere — depinde de asemenea de maturarea enzimatică. Numeroase studii, efectuate la animale nou-născute de diverse specii, au pus în evidență faptul că o creștere bună a activității fosforilazice și în special a glucozo-6-fosfatazei precede glicogenoliza la nou-născut și că această creștere se produce în primele ore după naștere. Există dovezi în sensul că glucagonul și adrenalina — secretate ca răspuns la hipoglicemia neonatală — exercită o acțiune de stimulare asupra activității enzimatice care reglează glicogenoliza. De asemenea, creșterea glucozo-6-fosfatazei reflectă nu numai efectul adrenalinei și glucozei, ci în ultimă instanță și a AMP ciclic. Această substanță nu modifică activitatea enzimatică, ci determină o creștere reală adecvată a proteinei enzimatice (experimental efectul său este blocat de actinomicina-D).

Considerații similare se pot face și în ceea ce privește gluconeogeneza. Aceasta devine posibilă aproape exclusiv după naștere și pare a fi secundară activării fosfoenolpiruvat-carboxilazei. Modificările activității acesteia sînt analoge celor întîlnite în cazul glucozo-6-fosfatazei.

Mai sînt de făcut două sublinieri :

1) hipoglicemia observată la nou-născut este o etapă utilă și necesară în activitatea enzimelor glicogenolitice ;

2) în momentul nașterii pot fi stimulate simultan și cu mecanisme similare atît glicogenoliza cît și gluconeogeneza.

În lumina celor prezentate mai sus *apare că o alterare a maturării enzimatice normale ar fi în cea mai mare parte a cazurilor responsabilă de o reglare defectuoasă a afluxului de glucoză către sînge, avînd ca rezultat hipoglicemia.*

Este interesant că s-au putut demonstra situații patologice care interferă cu mecanismele normale de maturație enzimatică în cazurile de hipoglicemie neonatală :

1) La unii nou-născuți cu greutate mică față de vîrsta de gestație și hipoglicemie, Broberger și Zetterström au găsit niveluri foarte scăzute ale catecolaminelor ; acești copii ar fi incapabili să-și crească eliminările de adrenalină ca răspuns la hipoglicemie cu o glicogenoliză inadecvată.

2) Blum și colab. au demonstrat că nou-născuții cu greutate scăzută demonstrează o glicogenoliză insuficientă ca răspuns la glucagon :

— la doze mici nu se produce o creștere a glicemiei comparabilă cu cea de la nou-născuți cu greutate normală ;

— dozele mari duc la un răspuns hiperglicemiant net.

Pe baza datelor recente asupra metabolismului energetic neonatal apare evidentă *importanța deficitelor ereditare a unor activități enzimatice interesate în desfășurarea normală a glicogenolizei și glicogenosintezei.* Carențele de galactokinază, fructozo-1-fosfat-aldolază, fructozo-1,6-difosfatază, glucozo-6-fosfatază etc. sînt importante pentru capacitatea lor de a induce hipoglicemia neonatală.

Nu există încă cunoștințe sigure asupra bogăției de glucoză în diversele țesuturi ale nou-născutului și utilizării ei tisulare. Pare verosimil ca oxidarea să aibă un rol important în aportul de energie imediat după naștere, cînd ingestia de lactoză este încă limitată, în caz de depozite sărace și cînd gluconeogeneza este încă puțin activă. Cantitatea redusă de glucoză disponibilă într-o asemenea perioadă este utilizată aproape exclusiv de eritrocite și SNC.

*Contrar a ceea ce se credea anterior, astăzi apare cert că consumul periferic de glucoză la naștere este redus* în comparație cu ceea ce se întîmplă la vîrste ulterioare. Răspunsul nou-născutului la proba de încărcare cu glucoză demonstrează un ritm foarte lent de dispariție a glucozei din plasmă.

Există însă situații patologice la nou-născut cînd metabolizarea periferică a glucozei este crescută ;

1) în cazul nou-născuților a mamelor cu diabet gestațional, al nou-născuților cu eritroblastoză severă, ca și în formele leucinosensibile există demonstrate efectele hiperinsulinismului. Aceștia au de obicei depozite mari de glicogen și lipide, răspund la încărcarea cu glucoză cu eliberare de 15 pînă la 20 de ori mai mare de insulină, au consum periferic crescut de glucoză ;

*2)* nou-născuții imaturi, în prezența unor complicații ca detresa respiratorie *(idiopatic respiratory dystress syndrome)* au necesități metabolice crescute, care depășesc depozitele de substanțe energetice și aportul caloric posibil ;

*3)* hipoglicemia prin expunere la frig. Corelații clinice și experimentale permit să se stabilească legături între metabolismul glucidic neonatal și răspunsul metabolic la rece. Prin expunerea la rece nou-născutul își crește — în anumite limite — consumul de $O_2$ paralel cu scăderea temperaturii corpului. Această creștere corespunde cu un consum mai mare de glucoză. Experimental s-a demonstrat că reglarea termică în perioada neonatală, la mamifere, depinde mai puțin de activitatea musculară și mai ales de reacțiile puternic exotermice care se produc în țesutul adipos brun. Această cale este reglată de aminele simpatomimetice, comportînd o importantă creștere a consumului de glucoză, necesară unui proces continuu de lipoliză și resinteză a trigliceridelor, posibil mediat de sporul de glicerofosfat și glucoză.

Nou-născutul uman, spre deosebire de alte mamifere, posedă însă o cantitate relativ redusă de țesut adipos brun. Pe baza unor date recente s-a arătat că și țesutul adipos alb are un rol însemnat în menținerea echilibrului termic și că există diferențe funcționale importante între țesutul adipos alb de la nou-născut și cel de la adult. La nou-născut acesta ar avea caracteristici foarte asemănătoare cu țesutul adipos brun și cea mai mare parte a energiei ar fi furnizată de glucoza adusă de circulație și glicogenul prezent în acest țesut sub forma unor granule fine. Granulele de glicogen prezente în țesutul adipos alb dispar rapid după naștere.

*Se admite în prezent că hipoglicemia nou-născutului expus la frig* (cu atît mai gravă cu cît are greutate mai mică, prin raport defavorabil între masa corporală și suprafața cutanată) *reprezintă rezultatul unui dezechilibru între posibilitățile de mobilizare a rezervelor de glicogen și consumul înalt de glucoză necesar compensării pierderii de căldură.*

### 3.2.2. DEFINIȚIA HIPOGLICEMIEI

Diagnosticarea hipoglicemiei constă în demonstrarea reducerii semnificative a concentrațiilor glucozei sanguine. Sînt în prezent larg acceptate *criteriile de diagnostic* similare cu cele dezvoltate inițial de Cornblath și Schwartz :

a) 2 sau mai multe valori ale glicemiei sub 30 mg% la nou-născutul la termen, euponderal, în primele 72 de ore ;

b) concentrații ale glucozei sanguine sub 20 mg% în primele 72 de ore la nou-născuții cu greutate sub 2 500 g la naștere ;

c) valori ale glicemiei inferioare cifrei de 40 mg% după 72 de ore de la naştere.

Trebuie subliniat faptul că deoarece hipoglicemia este definită în termeni de concentraţie ai glucozei sanguine, *este esenţial să fie utilizate metode de dozare specifice pentru glucoză*. Metodele cele mai des întrebuinţate folosesc glucoxidaza ; o variantă modificată, adaptată diagnosticului rapid o reprezintă Dextrostix*. A fost recent prezentată o variantă a testului Dextrostix capabilă să furnizeze măsurători reproductibile în scara de valori cuprinse între 20—40 mg%. Oricum, metodele rapide servesc doar pentru *screening* şi diagnosticul trebuie confirmat cu o tehnică de laborator adecvată.

### 3.2.3. CLASIFICAREA HIPOGLICEMIILOR

În scop didactic, sindroamele hipoglicemice pot fi divizate în două grupe principale :

1) hipoglicemia tranzitorie a nou-născutului
2) hipoglicemia sugarului şi copilului.

Funcţie de această primă distincţie, sindroamele hipoglicemice se pot clasifica conform tabelului 3.21.

*Tabelul 3.21*

**Clasificarea hipoglicemiilor**

I. *Hipoglicemiile neonatale :*
  A. Hipoglicemia asociată cu malnutriţie intrauterină *(small for date)*
  B. Hiperinsulinemia tranzitorie a nou-născutului
    1. Nou-născutul mamelor cu diabet în cursul gestaţiei
    2. Nou-născutul cu eritroblastoză severă
  C. Nou-născuţii imaturi care în prezenţa unor complicaţii ca pneumopatia de membrană hialină *(idiopatic respiratory distrees syndrome)* au necesităţi metabolice crescute, depăşind depozitele de substanţe nutritive şi posibilităţile de aport caloric.
II. *Hipoglicemiile sugarului şi copilului*
  A. Hiperinsulinemia :
    1. hiperplazia celulelor beta-pancreatice
    2. tumorile cu celule beta-pancreatice
    3. nesidioblastoza
    4. deficite secretorii funcţionale ale celulelor beta.
  B. Cu substrat limitat :
    1. hipoglicemia cetotică
    2. hipoglicemiile asociate cu tulburări endocrine :
      a) panhipopituitarism
      b) deficienţa izolată a hormonului de creştere
      c) deficienţa ACTH
      d) boala Addison
      e) hipotiroidismul
  C. Deficienţele enzimatice hepatice
    1. Bolile de stocaj glicogenic :
      a) deficitul de $G_6$P-ază (glicogenoza tip I, boala von Gierke)
      b) deficitul de amilo-1,6-glucozidază (glicogenoza III, Forbes)
      c) deficienţe ale sistemului fosforilazelor.

---

* Singurele metode valabile de dozare a glucozei rămîn tehnicile cu glucozo-oxidază şi glucozo-dehidrogenază, ele detectînd exclusiv glucoza. Tehnicile cu orto-toluidină, Folin-Wu, Somogy-Nelson, Baudoin, Hagedorn, dozează corpii reducători totali, dînd valori fals crescute.

*Tabelul 3.21* (continuare)

2. Tulburări ale gluconeogenezei:
   - a) deficitul de fructozo-1,6-difosfatază
   - b) deficitul de piruvat-carboxilază
3. Alte deficiențe enzimatice:
   - a) deficitul de glicogen sintetază (glicogenoza „O“, Lewis)
   - b) deficitul de galactozo-1-P-uridiltransferaza (galactozemia congenitală)
   - c) deficitul de fructozo-1-P-aldolază (intoleranța ereditară la fructoză)

D. Alte cauze de hipoglicemie

---

*Tabelul 3.22*

**Hipoglicemia neonatală: etiologie**

I. HIPOGLICEMII TRANZITORII

- A. *Glicogen ↓ Gluconeogeneză ↓ Consum ↓ Reglare ↓*
  - Dismaturitate (40–50%), prematuritate, disgravidie, carență de aport
  - Hipoxie, hipotermie, infecții (sepsis, meningită etc.)
  - Afecțiuni SNC: hemoragie menigocerebrală, encefalopatie hipoxic-ischemică
  - Cauze rare: toxice (salicilați, alcool, insulină) insuficiența acută hepatică
- B. *Hiperinsulinism tranzitoriu*
  1. Copii născuți din mame diabetice (50%)
  2. Izoimunizare feto-maternă
  3. Perfuzii glucozate hipertone (stoparea bruscă)

II. HIPOGLICEMII PERSISTENTE

- A. *Cauze endocrine*
  1. Hiperinsulinism: adenom beta-celular, hiperplazie beta-celulară, nesidioblastoza, anomalii funcționale beta-celulare, teratome insulino-secretante extrapancreatice, sindrom Widemann-Beckwith (omfalocel, macroglosie, microcefalie, hepatomegalie, hiperplazie beta-celulară pancreatică), hiperinsulinism leucino-sensibil (hiperplazie beta: Cochrane, 1956), ingestie maternă de Tolbutamid
  2. Absența congenitală a celulelor alfa-pancreatice (glucagon)
  3. Insuficiența suprarenaliană
     - Corticală: sindroame adreno-genitale, sindromul Migeon (insensibilitatea congenitală la ACTH)
     - Medulară: sindromul Broberger-Zetterström (lipsa secreției de adrenalină ca răspuns la hipoglicemie)
  4. Panhipopituitarism (forme cu leziuni hipotalamice și displazia septooptică)
  5. Hipotiroidism congenital
- B. *Deficite enzimatice congenitale*
  1. Glicogenoze:
     - Tip „O“ — Lewis (glicogen-sintetaza): aglicogenoza congenitală
     - Tip I — von Gierke (glucozo-6-fosfataza)
     - Tip III — Forbes (amilo-1-6-glucozidaza)
  2. Ale gluconeogenezei: fructozo-1-6-difosfataza, piruvatcarboxilaza
  3. Galactozemia congenitală (galactozo-1-P-uridil-transferaza)
  4. Intoleranța ereditară la fructoză (fructozo-1-P-aldolaza)
  5. Leucinoza: decarboxilaza acizilor alfa-cetonici ramificați
  6. Tirozinoza: parahidroxifenil-piruvatoxidaza

---

În ceea ce privește cauzele hipoglicemiei în perioada de nou-născut, acestea sînt expuse în tabelul 3.22 și reluate pentru scopuri practice, în funcție de frecvență, în tabelul 3.23.

## 3.2.4. DESCRIEREA CLINICĂ A PRINCIPALELOR SINDROAME HIPOGLICEMICE

### 3.2.4.1. HIPOGLICEMIILE NOU-NĂSCUTULUI

A. **Clasificare.**

Hipoglicemiile nou-născutului pot fi divizate în 4 grupe clinice, cu factori fiziopatologici de primă semnificație (diferiți).

a) *Nou-născuți ai mamelor cu diabet gestațional și cei cu eritroblastoză severă.* Ei demonstrează efectele hiperinsulinismului ; au depozite bogate, raportate la vîrstă, de glicogen și lipide și răspund la o încărcare glicemică cu eliberare de insulină de 15—20 de ori mai mare decît normalul. La această categorie clinică, hipoglicemia tinde să apară în primele ore de viață.

*Tabelul 3.23*

**Cauze de hipoglicemie neonatală, în funcție de frecvență**
(I. M. Babinet și colab.)

- I. *Cauze frecvente: hipoglicemii tranzitorii*
  - Dismaturitate } ± Hipoxie, infecție etc.
  - Prematuritate }
  - Hiperinsulinism tranzitoriu neonatal :
    - Copii născuți din mame diabetice
    - Izoimunizare
- II. *Cauze rare :*
  - Hiperinsulinism pancreatic :
    - Hiperplazia insulelor Langerhans
    - Adenome pancreatice beta-celulare
    - Nesidioblastoza
  - Cauze endocrine :
    - Insuficiența ante-hipofizară
    - Insuficiența suprarenală
    - Insuficiența tiroidiană
  - Cauze metabolice :
    - Glicogenoze
    - Intoleranța ereditară la fructoză
    - Galactozemia congenitală etc.

b) *Nou-născuți cu malnutriție intrauterină.* Frecvent sînt noii-născuți ai unor mame cu toxemie gravidică, cu anomalii placentare sau cei mai mici dintre gemeni. Datele fiziopatologice esențiale pentru această categorie sînt : nivelurile scăzute de glicogen hepatic, raport crescut greutate creier/greutate ficat, creșterea consumului de $O_2$. Rezultă că au depozite scăzute de glicogen (hepatic și muscular) în prezența unui consum de $O_2$ crescut și a unui metabolism crescut (vezi fig. 3.9). Unii dintre acești nou-născuți sînt incapabili de a-și crește eliminările de catecolamine ca răspuns la hipoglicemie, comparativ cu nou-născutul normal (Broberger și Zetterström).

c) *Nou-născuții prematuri* care în prezența unor complicații postnatale (ex. sindromul de detresă respiratorie) au necesități metabolice crescute ce depășesc depozitele de substanțe energetice și aportul caloric.

d) Grupul cel mai puțin numeros include *nou-născuții cu defecte genetice sau de dezvoltare fetală* ca : galactozemie, tezaurismozele de glicogen, leucinoza (boala „urinilor cu miros de sirop de arțar"), insulinoame și alte tulburări metabolice și/sau anatomice. Deficitul de bază trebuie determinat în aceste cazuri înainte de introducerea unui tratament adecvat*.

B. **Diagnosticul și tabloul clinic al hipoglicemiilor în perioada de nou-născut.**

A apărut ca un aspect surprinzător celor ce au studiat hipoglicemia neonatală faptul că aproximativ 50% din nou-născuți cu valori ale glicemiei ce se încadrează în criteriile diagnostic sînt asimptomatici. În prezent se cercetează dacă aceştia au posibilitatea de a utiliza alte substanţe energetice (corpi cetonici, lactat).

---

* Acest grup debutează în perioada neonatală, însă dă posibilitatea apariției hipoglicemiei în continuare.

O altă constatare importantă legată de clinica hipoglicemiei în această perioadă de viaţă o constituie extrema diversitate şi caracterul nespecific al simptomatologiei. Simptomele atribuite hipoglicemiei pot fi observate de asemenea la nou-născuţii cu encefalopatie traumatică, septicemie, boli cardiorespiratorii, alte tulburări metabolice ca hipocalcemia neonatală etc.

*Complexul manifestărilor clinice* include : tremor, crize de apnee şi cianoză, nelinişte motorie, refuzul alimentaţiei, tulburări (neregularităţi) de ritm respirator, paloare asociate ocazional cu transpiraţii profuze, tahipnee, tahicardie, modificări ale ţipătului (slab sau de tonalitate înaltă), instabilitatea termoreglării, comă, convulsii (tabelul 3.24).

*Tabelul 3.24*

**Semiologia şi riscurile hipoglicemiei în perioada neonatală**

1. *Manifestări clinice*
    Forme asimptomatice (~50%)
    Forme simptomatice
        Momentul debutului : cîteva ore → o săptămînă de viaţă
        Manifestările { sînt necaracteristice
                        semne ale hipersecreţiei reacţionale de adrenalină + semne de suferinţă cerebrală
            Tremor
            Hiperkinezie
            Hipotonie
            Ţipăt modificat (slab, sau dimpotrivă, intens şi acut)
            Refuzul alimentaţiei
            Tulburări de termoreglare
            Tahicardie
            Tahipnee, tulburări de ritm respirator, crize de apnee
            Convulsii
            Comă
2. *Riscul major al hipoglicemiei netratate*
    Imediat : apnee, convulsii, comă (cauze de moarte)
    Tardiv : sechele neurologice (proporţional cu durata ± recurenţa)
        Întîrzieri în dezvoltarea psihomotorie
        Instabilitate, hiperkinezie, dificultăţi şcolare
        Paralizii cerebrale
        Epilepsie

*Avînd în vedere faptul că aceste manifestări clinice pot apare în consecinţa acţiunii unor multipli factori etiologici, apar ca foarte importante următoarele criterii de diagnostic asociate semnelor clinice :*

1. Posibilitatea apariţiei unei hipoglicemii neonatale, ex. : nou-născut al unei mame diabetice sau cu semne de malnutriţie intrauterină etc.

2. Demonstrarea — prin metode adecvate de laborator — a unei hipoglicemii (valorile sînt expuse la definirea hipoglicemiei).

3. În special este important să se testeze în ce măsură simptomatologia atribuită hipoglicemiei va dispare după administrarea terapeutică de cantităţi suficiente de glucoză pentru a restabili valorile glucozei sanguine.

În caz contrar va trebui să determinăm dacă există alte cauze posibile ale unor asemenea manifestări : infecții neonatale, malformații congenitale ale SNC, hipocalcemie, hipomagneziemie, meningită etc.

Se poate observa că, în funcție de datele prezentate, hipoglicemiile neonatale pot fi simptomatice sau asimptomatice.

Pentru lămurirea tabloului clinic al acestei entități sînt de făcut încă o serie de precizări importante :

a — *Incidența hipoglicemiei neonatale* este apreciată de Cornblath la 2—3/1 000 nou-născuți cu greutate scăzută la naștere. Condițiile asociate cu producerea sa sînt : deficitul ponderal sever față de vîrsta de gestație, incidența mai scăzută la sexul masculin și la geamănul cu greutate mai mică. 50—90% din nou-născuții cu greutate mică la naștere au manifestări ce pot fi atribuite hipoglicemiei : crize de apnee și cianoză, tremurături, convulsii ; numai 1/2 din nou-născuții cu valori semnificativ scăzute de glucoză sanguină au însă manifestări clinice ; în egală măsură 52% din nou-născuții cu greutate mică la naștere, dar fără hipoglicemie, au aceleași simptome.

Incidența hipoglicemiei (biochimic) la nou-născuți ai mamelor diabetice tratate cu insulină este de 50% ; dintre ei numai 10—20% au manifestări compatibile cu hipoglicemia simptomatică (Cornblath). În cazul mamelor cu diabet gestațional 20% din nou-născuți au valori semnificativ scăzute ale glicemiei ; aproximativ 25% dintre ei au simptomatologie clinică (Cornblath).

b — Frecvent, *hipoglicemia este asociată altor tulburări metabolice și/sau anatomice neonatale* care pot — prin ele însele — explica simptomatologia ; aproximativ 12—15% din nou-născuții cu hipoglicemie au concomitent și hipocalcemie ; reciproc aproximativ 10% din nou-născuții cu convulsii hipocalcemice au — concomitent — și valori semnificativ scăzute ale glicemiei. Este cunoscută de asemenea asocierea hipoglicemiei cu hemoragia meningocerebrală. Aceste date nu fac decît să sublinieze dificultățile de diagnostic etiologic și diferențial (tabelele 3.25 și 3.26).

*Tabelul 3.25*

**Diagnosticul diferențial al manifestărilor clinice hipoglicemice**
(M. Cornblath)

| *Boala* | *Hipoglicemia poate fi sau nu prezentă* |
|---|---|
| I. *Afecțiuni S.N.C.* | |
| Anomalii congenitale | + |
| Infecții congenitale : | |
| toxoplasmoza | |
| boala incluziilor citomegalice | ? |
| Infecții cîștigate : | |
| meningite | ? |
| Hematomul subdural | + |
| Hemoragii menigocerebrale | + |
| Traumatism la naștere | + |
| II. *Septicemie, viremie* (rubeolă) | 0 |
| III. *Icter nuclear* | + |
| IV. *Boli cardiace* | 0 |
| V. *Sindromul de detresă respiratorie* | + (terminal) |
| Asfixie acută | ± |
| VI. *Iatrogen* | |
| Supraîncălzire | 0 |
| Morfină la mamă | 0 |
| Alte medicamente la mamă | + |
| VII. *Hemoragie suprarenală* | + |
| VIII. *Tulburări metabolice* | |
| Hipocalcemia | + (10–15%) |
| Piridoxinodependența | 0 |
| Hiponatremie | 0 |
| Hipernatremie | 0 |
| Hipomagnezemie | ± |

În caz contrar va trebui să determinăm dacă există alte cauze posibile ale unor asemenea manifestări : infecții neonatale, malformații congenitale ale SNC, hipocalcemie, hipomagneziemie, meningită etc.

Se poate observa că, în funcție de datele prezentate, hipoglicemiile neonatale pot fi simptomatice sau asimptomatice.

Pentru lămurirea tabloului clinic al acestei entități sînt de făcut încă o serie de precizări importante :

a — *Incidența hipoglicemiei neonatale* este apreciată de Cornblath la 2—3/1 000 nou-născuți cu greutate scăzută la naștere. Condițiile asociate cu producerea sa sînt : deficitul ponderal sever față de vîrsta de gestație, incidența mai scăzută la sexul masculin și la geamănul cu greutate mai mică. 50—90% din nou-născuții cu greutate mică la naștere au manifestări ce pot fi atribuite hipoglicemiei : crize de apnee și cianoză, tremurături, convulsii ; numai 1/2 din nou-născuții cu valori semnificativ scăzute de glucoză sanguină au însă manifestări clinice ; în egală măsură 52% din nou-născuții cu greutate mică la naștere, dar fără hipoglicemie, au aceleași simptome.

Incidența hipoglicemiei (biochimic) la nou-născuți ai mamelor diabetice tratate cu insulină este de 50% ; dintre ei numai 10—20% au manifestări compatibile cu hipoglicemia simptomatică (Cornblath). În cazul mamelor cu diabet gestațional 20% din nou-născuți au valori semnificativ scăzute ale glicemiei ; aproximativ 25% dintre ei au simptomatologie clinică (Cornblath).

b — Frecvent, *hipoglicemia este asociată altor tulburări metabolice și/sau anatomice neonatale* care pot — prin ele însele — explica simptomatologia ; aproximativ 12—15% din nou-născuții cu hipoglicemie au concomitent și hipocalcemie ; reciproc aproximativ 10% din nou-născuții cu convulsii hipocalcemice au — concomitent — și valori semnificativ scăzute ale glicemiei. Este cunoscută de asemenea asocierea hipoglicemiei cu hemoragia meningocerebrală. Aceste date nu fac decît să sublinieze dificultățile de diagnostic etiologic și diferențial (tabelele 3.25 și 3.26).

*Tabelul 3.25*

**Diagnosticul diferențial al manifestărilor clinice hipoglicemice**
(M. Cornblath)

| *Boala* | *Hipoglicemia poate fi sau nu prezentă* |
|---|---|
| I. *Afecțiuni S.N.C.* | |
| Anomalii congenitale | + |
| Infecții congenitale : | |
| toxoplasmoza | |
| boala incluziilor citomegalice | ? |
| Infecții cîștigate : | |
| meningite | ? |
| Hematomul subdural | + |
| Hemoragii menigocerebrale | + |
| Traumatism la naștere | + |
| II. *Septicemie, viremie* (rubeolă) | 0 |
| III. *Icter nuclear* | + |
| IV. *Boli cardiace* | 0 |
| V. *Sindromul de detresă respiratorie* | + (terminal) |
| Asfixie acută | ± |
| VI. *Iatrogen* | |
| Supraîncălzire | 0 |
| Morfină la mamă | 0 |
| Alte medicamente la mamă | + |
| VII. *Hemoragie suprarenală* | + |
| VIII. *Tulburări metabolice* | |
| Hipocalcemia | + (10–15%) |
| Piridoxinodependența | 0 |
| Hiponatremie | 0 |
| Hipernatremie | 0 |
| Hipomagnezemie | ± |

| *Deficit* | *Clinic* | *Biologic* | *Încărcare* |
|---|---|---|---|
| Glicogensintetaza (Aglicogenoza) Lewis | Hepatomegalie, apnee, convulsii | Hipoglicemie | |
| Glucozo-6-fosfataza (Von Gierke) | Hepatomegalie, hiperpnee (acidotică), accidente hipoglicemice | Hipoglicemie, lactacidemie, cetoză, hiperlipemie, hiperuricemie | Galactoză, fructoză, alanină = răspuns glicemic negativ + lactacidemie |
| Fructozo-1,6-difosfataza | Hepatomegalie, hiperpnee, accidente hipoglicemice | Hipoglicemie, lactacidemie, cetoză, hiperlipemie, hiperuricemie | Galactoză, glucoză = normal.<br>Fructoză, lactat, alanină, glicerol = răspuns glicemic negativ + lactacidemie |
| Galactozo-1-P-uridil transferaza (Galactozemia congenitală) | Hepatomegalie, anorexie, vărsături, diaree, icter, hemoragii, malnutriție | Galactozurie, hipoglicemie.<br>*Screening :* — Guthrie<br>— Beutler | Cu galactoză = nespecific și periculos |
| Fructozo-1-P-aldolaza hepatică (Intoleranța ereditară la fructoză) | Hepatomegalie, anorexie, vărsături, apnee, convulsii, icter, splenomegalie | Hipoglicemie, fructozurie, anemie ± acantocitoza | Fructoză (0,25 g/kg) : determină hipoglicemie, acidoză, hipofosfatemie |

*Tabelul 3.26*

**hipoglicemiilor enzimopatice**

| *Răspuns la glucagon* | *Puncţie biopsie hepatică* | *Diagnostic enzimatic* | *Tratament* |
|---|---|---|---|
| (−)<br>(după mese = poz. enzima slab activă) | Glicogen absent<br>Distrofie grasă | Absenţa (±) enzimei în ficat | Glucoza i.v.<br>Mese frecvente<br>Proteine ><br>ACTH : inductor (Gluconeogeneză) |
| (−) | Glicogen > 5%<br>Celule „vegetale"<br>PAS (+) | Absenţa enzimei în ficat | Mese frecvente<br>Hidrocarbonate (aport crescut)<br>Şunt porto-cav (experimental) |
| (+) | Glicogen normal sau ↓ | Enzima absentă (ficat, leucocite) | Glucoză i.v.<br>*Dietă :*<br>— 56% glucide utilizabile (glucoză, lactoză, maltoză)<br>— 12% proteine<br>— 32% lipide |
| (+) | Distrofie grasă cu evoluţie la ciroză | Deficit enzimatic (eritrocite) | Excludere |
| (+) | Distrofie grasă cu evoluţie la ciroză | Deficit enzimatic în ficat | Excludere |

c) Autorii suedezi (Gentz, Zetterström) subliniază utilitatea *testului de toleranță la glucoză administrată intravenos*. După prelevarea unei prize de sînge pentru determinarea nivelului bazal al glicemiei se administrează rapid intravenos o soluție de 25—30% glucoză în doză de 0,5—1 g/kg. Se recoltează prize de sînge capilar pentru determinarea glicemiei la intervale de 5—10 minute, timp de 1 oră. Valorile se înscriu, funcție de timp, pe un grafic semilogaritmic, calculîndu-se procentajul dispariției pe minut a glucozei injectate ($K_6$). Valorile acestui indice sînt semnificativ mai mari (+2 D.S.) în cazurile ce îndeplinesc criteriile hipoglicemiei simptomatice decît în cele asimptomatice. În concluzie, hipoglicemia trebuie căutată sistematic (Dextrostix și în caz de test pozitiv, dozare) la orice nou-născut avînd manifestări compatibile cu hipoglicemia, iar la grupul de nou-născuți cu risc de hipoglicemie, chiar în absența semnelor clinice, timp de 3 zile în ritm de 4/24 de ore.

### C. Tratamentul hipoglicemiei în perioada neonatală

Atitudinea trebuie diferențiată după cum este vorba de nou-născuți cu risc crescut de hipoglicemie sau de nou-născuți cu hipoglicemie severă și persistentă.

*Atitudinea terapeutică în cazul nou-născutului cu risc crescut de hipoglicemie (tabelul 3.27).*

*Tabelul 3.27*

**Nou-născuți cu risc crescut de hipoglicemie**

— Hipotrofie fetală idiopatică sau secundară unei patologii materne sau placentare
— Prematuritate (izolată sau asociată cu hipotrofie fetală)
— Postmaturitate
— Hipertrofie fetală (cu sau fără stare diabetică maternă cunoscută)
— Nou-născuți din mame diabetice
— Incompatibilitate Rh severă
— Suferință fetală, detresă respiratorie, hipotermie, infecții (asociate frecvent cu stările patologice precedente)

Tratamentul preventiv trebuie să fie sistematic și constă în următoarele :

— alimentație precoce (după 3—6 ore), administrînd 8 mese/24 de ore (biberon sau gavaj) ;

— pentru nou-născuții cu greutate la naștere mai mică de 2 000 g se recomandă alimentație gastrică sau duodenală continuă, cu suplimentarea aportului de glucoză, maltoză sau zaharoză (cu 2%).

Depistarea sistematică a hipoglicemiei prin Dextrostix la 3 ore (înaintea meselor), timp de 3 zile, iar la valori de sub 0,45 g/l se vor face obligatoriu două dozări succesive pentru confirmarea hipoglicemiei.

Tratamentul formelor asimptomatice de hipoglicemie, cu valori de 0,20—0,30 g/l va consta în alimentație gastrică sau duodenală continuă (obligatoriu), cu suplimentarea aportului de hidrocarbonate (glucoză, maltoză, zaharoză), cu încă 2—3%.

În cazul hipoglicemiei simptomatice cu valori de sub 0,20 g/l între a 3-a și a 6-a oră și de sub 0,30 g/l (sub tratament oral) între 12 și 24 de ore, se va trece la administrarea glucozei în perfuzie cu ritm constant (0,25 g glucoză/kg/oră).

Aportul total maxim de lichide (perfuzie + alimentație) în ml/kg/zi va fi următorul : 60—80 ml (prima zi), 80—100 ml (ziua a 2-a), 100—120 ml (ziua a 3-a), 120 ml (ziua a 4-a), 140 ml (ziua a 5-a), 160 ml (ziua a 6-a), 180 ml (ziua a 7-a), 200 ml (ziua a 8-a). În aceste condiții supravegherea riguroasă a diurezei și greutății devine obligatorie. Aportul digestiv maxim de glucide va fi de 5—10 g/kg/zi între ziua 1—5 și de 10—15 g/kg/zi între zilele 5—10. Dacă sub tratamentul astfel condus glicemia se normalizează, se recomandă reducerea cantităților perfuzate, creșterea aportului oral (progresiv) și în final întreruperea perfuziei.

*Atitudinea terapeutică în hipoglicemia neonatală severă și persistentă.* Dacă în ciuda tratamentului anterior expus hipoglicemia persistă sau recidivează, în afara monitorizării glicemiei se impune dozarea insulinemiei în perioada de hipoglicemie.

Dacă insulinemia depășește 10 µU/ml la valori ale glicemiei de sub 50 mg/100 ml este vorba de un hiperinsulinism. În acest caz se va proceda în următoarea secvențialitate :

- Se instituie o perfuzie glucozată, în ritm de 0,75—1 g glucoză/kg/oră, se practică în paralel alimentația gastrică sau duodenală continuă, stabilind aportul oral de glucide la 15—20 g/kg/zi (1/3 lactoză ; 1/3 zaharoză, 1/3 dextrinmaltoză). În paralel se trece la corticoterapie (stimularea enzimelor neoglucogenezei) utilizînd hemisuccinat de hidrocortizon (10 mg/kg/zi, ACTH (4 U/12 ore) sau prednison *per os* (2 mg/kg/zi, fracționat în 3 prize, la 8 ore). În cazul corecției hipoglicemiei perfuzia se oprește (după minimum 48 de ore), corticoterapia se oprește și ea (în cel puțin 4 zile), urmînd a se face monitorizarea glicemiei pe termen lung (Dextrostix).

- În cazul eșecului terapiei precedente se va proceda în continuare ca mai sus, administrînd în plus diazoxid (7,5—15 mg/kg/zi, sub controlul diurezei și hemogramei) și/sau glucagon-zinc (0,25 mg/12 ore).

- Dacă hipoglicemia persistă (sub tratament) între ziua 14—21, se trece la investigații suplimentare : test la glucagon, dozarea paralelă a glicemiei și insulinemiei, dozări enzimatice specifice ale metabolismului hidrocarbonatelor. Dacă acestea permit dovedirea unui hiperinsulinism pancreatic persistent (exemplu : adenom pancreatic cu test negativ la glucagon, hiperplazie a celulelor betapancreatice, nesidioblastoză) se va trece la intervenție chirurgicală : pancreatectomie subtotală (85% din parenchimul pancreatic) sau excizia adenomului. Vîrsta optimă a intervenției este la 2—3 săptămîni de viață. În toate cazurile se impune monitorizarea glicemiei pe termen lung.

D. **Prognosticul** hipoglicemiei neonatale, simptomatică sau asimptomatică, este grevat de sechele neurologice. Riscul de encefalopatie hipoglicemică, cu sechele definitive, este major în condițiile hipoglicemiei grave, simptomatice, care a durat mai mult de 6 ore și sechelele par constante după 24 de ore (mergînd de la simpla întîrziere a achizițiilor psihomotorii, urmată de instabilitate, hiperkinezie, tulburări de caracter și dificultăți școlare, la tabloul de encefalopatie gravă, asociind microcefalia cu dilatație ventriculară, paralizia cerebrală și debilitatea mintală profundă, convulsii).

### 3.2.4.2. HIPOGLICEMIILE SUGARULUI ȘI COPILULUI

A. **Hiperinsulinemia.** În 1954 McQuarrie a descris un sindrom pe care l-a denumit *hipoglicemia idiopatică*, caracterizat prin apariția, de obicei înainte de vîrsta de 2 ani, a tendinței la remisiune spontană cu vîrsta și răspuns favorabil la ACTH sau cortizon. În 1956 Cochrane și colab. au descris hipoglicemia leucinosensibilă (tabelul 3.28).

*Tabelul 3.28*

**Hipoglicemiile copilului, a căror diagnostic etiologic este dificil**
(după J. C. Gabilan)

---

HIPOGLICEMII CU HIPERINSULINISM

*Hipoglicemii tumorale*

- mai ales adenomul beta-langerhansian (rar înainte de 10 ani, excepțional înainte de 4 ani, cu excepția perioadei neonatale); crize de hipoglicemie dimineața sau după post; comă și/sau convulsii; acțiune inconstantă a diazoxidului;
- hiperplazia beta-langerhansiană, nesidioblastoza, adenom beta-langerhansian, poliadenomatoză, carcinom beta-langerhansian

*Hipoglicemii netumorale*

- mai ales hipoglicemia funcțională idiopatică leucinosensibilă (debut: 2—8 luni; crize hipoglicemice la 2 ore după un prînz protidic; obnubilare și secuse clonice; acțiunea remarcabilă a diazoxidului);
- hipoglicemie poststimulativă Conn (numai la adolescenți).

HIPOGLICEMII FĂRĂ HIPERINSULINISM

Hipoglicemie matinală recurentă, cu cetoză (debut: 18—24 luni; antecedente de hipotrofie fetală și/sau prematuritate; crize hipoglicemice dimineața *à jeun*, vărsături, comă).

Hipoglicemie recurentă prin lipsă de răspuns hipotalamohipofizar și suprarenalian (aceeași anamneză și context; acțiunea corticoterapiei)

---

Di George și Auerbach, revăzînd pînă în 1960 cazurile de hipoglicemie leucinosensibilă, notează că aproximativ 35% din pacienții cu hipoglicemie idiopatică erau leucinosensibili și aproximativ 50% prezentau hiperplazia insulelor beta ale pancreasului (fig. 3.10).

S-a demonstrat că pacienții cu hipoglicemie leucinosensibilă dezvoltau o secreție crescută de insulină, ca răspuns la acest aminoacid. În plus, mulți din copiii neleucinosensibili, diagnosticați ca prezentînd hipoglicemie idiopatică, prezentau hiperinsulinism și răspuns hiperinsulinemic la administrarea de tolbutamidă i.v. Aceste date au sugerat că hipoglicemia idiopatică nu este o singură entitate și că un număr semnificativ din acești pacienți aveau hiperinsulinism organic.

În prezent este recunoscut că hiperinsulinismul organic este legat de o varietate de anomalii ale celulelor beta-pancreatice: adenom al celulelor beta, hiperplazia difuză a celulelor beta, nesidioblastoza (neoformație a celulelor beta de la nivelul epiteliului ductal), tulburări funcționale secretorii ale celulelor beta, fără anomalii histologice detectabile. Mulți din pacienții cu tumori ale celulelor beta au un hiperinsulinism marcat și răspuns hipoglicemic la leucină și tolbutamidă administrate i.v. O încercare de diferențiere între hipoglicemia cu sau fără hiperinsulinism poate fi efectuată precoce și util prin dozajul simultan al insulinemiei și glicemiei, în cursul crizelor hipoglicemice spontane, completat prin studiul răspunsului glicemic și insulinemic în cursul postului prelungit (12—24 ore) și după încărcarea orală în glucoză și leucină (insulinemii excesive, pentru glicemii corespondente).

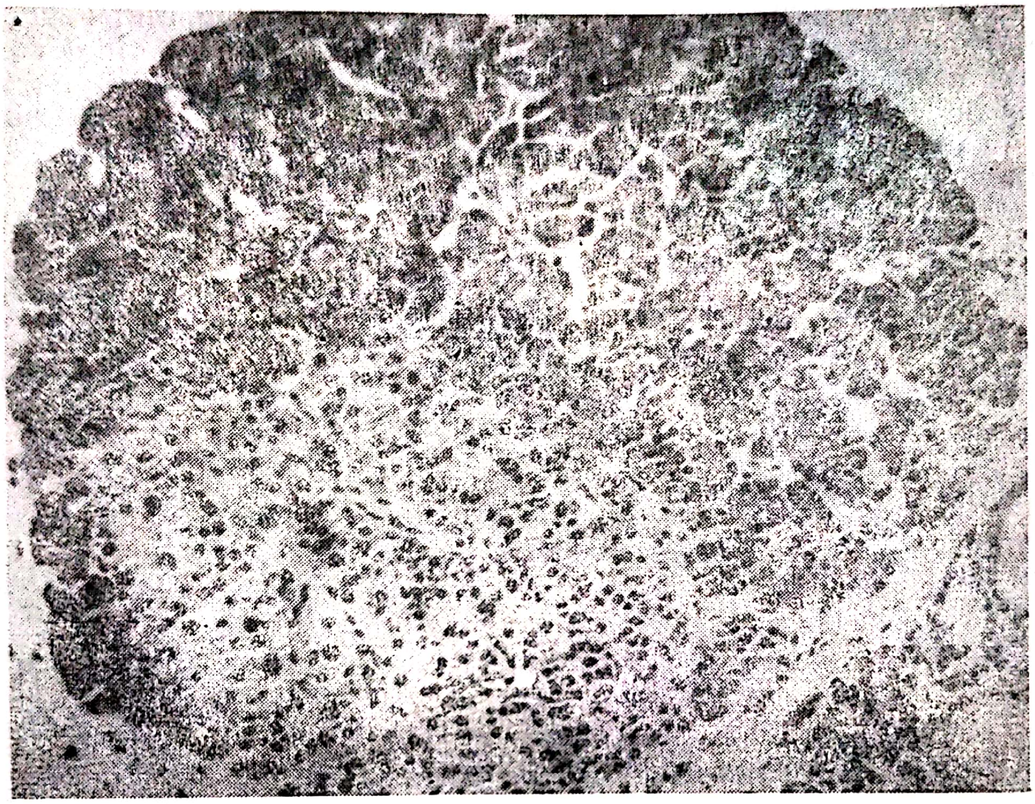


*Fig. 3.10.* Hipoglicemie hipersensibilă la leucină. Pancreas. Hipertrofia unei insule Langerhans în cadrul căreia se notează cîteva celule cu nucleu voluminos (după R. Habib).

*Tabloul clinic* este dominat de lipotimii, convulsii, comă. Glicemia *à jeun* este normală sau scăzută. Nu există cetoză. Sensibilitatea la leucină (0,15 g/kg) este prezentă.

*Tratamentul* accidentelor majore de hipoglicemie constă în injecție imediată de 0,5—1 mg de glucagon, pe cale s.c., asociată cu aport de glucide pe cale orală și controlul glicemiei la intervale regulate (4—6 ore), în raport cu riscul de reșută hipoglicemică poststimulativă. Tratamentul de fond include folosirea de lungă durată a corticoizilor ; în general răspunsul este mediocru. Diazoxidul, în doză de 10—15 mg/kg/zi are efecte inconstante. Întrucît tratamentul medical nu este eficient, se indică explorarea pancreasului pe cale chirurgicală. Dacă nu se găsește o tumoare se indică pancreatectomie (80% din pancreas se extirpă) ; un număr important de cazuri beneficiază de acest tratament. În continuare, tratamentul dietetic, diazoxidul și/sau glucocorticoizii previn consecințele hipoglicemiei cronice. Dacă hipoglicemia nu poate fi controlată, se reintervine chirurgical, îndepărtînd ce a mai rămas din pancreas.

### B. Hipoglicemia cu substrat limitat

1. Hipoglicemia cu cetoză. Este cea mai obișnuită formă de hipoglicemie la copil. O mare parte din cazurile descrise de Mc Quarrie ca hipoglicemie idiopatică erau hipoglicemii cu cetoză.

Hipoglicemia cu cetoză are următoarele caracteristici principale : *a* — atacuri accesuale de hipoglicemie ; stare generală bună între atacuri ; *b* — primul „atac“ survine obișnuit după primul an de viață (recent s-au descris cazuri și la sugar) ; *c* — „atacurile“ apar întotdeauna după o perioadă de post prelungit ; *d* — acetonemia se asociază hipoglicemiei ; *e* — răspuns rapid la administrarea de glucoză ; *f* — răspuns scăzut la glucagon, imediat după criză ; *g* — predilecție pentru copiii care au prezentat hipoglicemie neonatală.

Individualizată de Colle și Ulstrom, hipoglicemia cu cetoză survine de obicei la copii între 1 an și 5 ani, totdeauna după o zi de alimentație mai redusă sau după refuzul cinei, caracterizîndu-se prin somnolență, torpoare, urmată de tremurături, convulsii generalizate, subcomă și, în final, comă profundă. Aproape totdeauna se asociază vărsături. Administrarea de glucoză i.v. duce la dispariția simptomatologiei.

Din anamneză se notează : dismaturitate, prematuritate sau suferință neonatală ce a necesitat reanimare ; unii au avut convulsii în perioada neonatală, la alții se notează hipoglicemie neonatală ; frecvent sînt hipostaturali și hipoponderali ; la unii retard psihic ; la mulți, episoade convulsivante anterioare și anomalii EEG de diverse tipuri.

Principalele modificări biochimice sînt următoarele (tabelul 3.29).

*Tabelul 3.29*

**Tabloul biochimic în hipoglicemia cu cetoză**

| *Constante biochimice* | *În cursul crizei* | *Între crize* |
|---|---|---|
| Glicemie | mult scăzută (uneori sub 20 mg%) | normală |
| Cetonemia (cetonuria) | mult crescută (+++) | absentă |
| AGL (acizi grași liberi) | mult crescuți | normal |
| Insulinemie | scăzută | normală |

Probele funcționale ale metabolismului glucidelor sînt :

— între crize : curba glicemiei la proba de încărcare, testul cu tolbutamidă și leucină, stimulare cu glucagon — normale ;

— în cursul crizei : testul cu glucagon este anormal (administrarea de glucagon nu este urmată de o creștere rapidă a glicemiei).

*Proba de încărcare cetogenă* (copilul este supus unui regim cetogen-hipercaloric și hiperlipidic timp de o zi, după 3 zile de regim bogat în hidrocarbonate) este urmată după 8—12 ore de : acetonurie, apoi de hipoglicemie (care atinge valori minime după 20—24 ore), însoțită de manifestări neurologice (tulburări de senzoriu, crize convulsive sau echivalențe ale acestora). În cursul acestei probe se notează și scăderea insulinemiei, creșterea corpilor cetonici și AGL (Colle și Ulström).

*Testul cu glucagon.* La finele testului cu dietă cetogenă, cînd se instaurează hipoglicemia, se injectează s.c. 0,03 mg glucagon/kg și se determină glicemia la 20, 40 și 60 de minute. La normali administrarea de glucagon determină un răspuns hiperglicemiant net ; la copilul cu hipoglicemie cu cetoză răspunsul hiperglicemiant este moderat sau nul, uneori se traduce chiar printr-o scădere paradoxală a valorilor glicemiei.

Etiopatogenia hipoglicemiei cu cetoză este încă neclară. O serie de cercetări caută să individualizeze hipoglicemia cu cetoză prin : neoglucogeneză integră, hipoinsulinemie în cursul postului, inhibiție a glicogenolizei hepatice prin corpii cetonici, lipsă de răspuns la glucagon.

Hipoglicemia cu cetoză este o afecțiune autolimitată ce se manifestă clinic între 1 an și 5 ani și se remite spontan, înainte de 8—9 ani.

Diagnosticul prezumtiv se face pe asocierea hipoglicemiei cu cetonurie, cetonemie și semne tipice de hipoglicemie.

Diagnosticul definitiv se stabilește prin demonstrarea unei incapacități de a tolera o dietă cetogenă de provocare ; în curs de 24 ore după dieta cetogenă copiii afectați dezvoltă o hipoglicemie severă, cu cetoză.

*Tratament.* Administrarea de glucoză suprimă în decurs de 1—2 ore toate manifestările clinice. Glucagonul este fără efect în cursul crizelor (absența de răspuns la administrarea de glucagon este testul specific pentru hipoglicemia cu cetoză). Administrarea de cortizon previne crizele.

Preventiv se recomandă administrarea de glucoză *per os* în fiecare dimineață, la scularea din somn și ori de cîte ori copilul se află în stare de „alarmă“ (post, efort fizic, febră, tulburări gastrointestinale).

Familia va fi instruită în ceea ce privește administrarea sistematică a zahărului și controlul periodic al glicemiei prin Destrostix.

2. Hipoglicemiile asociate cu tulburări endocrine. Hipoglicemia este o manifestare frecventă la copiii cu insuficiență medulosuprarenală primară și secundară (boala Addison), în hiperplazia congenitală a suprarenalei, deficiența izolată de ACTH. 20% din observațiile de hipoglicemie de cauză endocrină este notată în panhipopituitarism, deficiența hormonului de creștere și în asocieri de deficiențe hormonale incluzînd hormonul de creștere și ACTH.

Fiziopatologic, hipoglicemia în aceste cazuri este atribuită diminuării activității enzimelor gluconeogenice și creșterii utilizării de glucoză la nivelul țesuturilor.

Hipotiroidismul este considerat drept o cauză ocazională de hipoglicemie la copil ; mecanismul hipoglicemiei în aceste cazuri este necunoscut.

### C. **Deficiențele enzimatice hepatice**

#### 1. Bolile de stocaj glicogenic

a) *Deficitul de glucozo-6-fosfatază (tipul I de policorie glicogenică).* Deoarece hidroliza glucozei-6-fosfat este sursa finală de producere a glucozei prin acțiunea glucozo-6-fosfatazei, rezultatul deficienței enzimatice este hipoglicemia severă, asociată cu cetoză marcată și acidoză lactică.

Tratamentul simptomatic al crizei trebuie efectuat imediat, în raport cu riscul de complicații neurologice. În caz de accidente minore, se indică administrarea imediată, pe cale orală, de zahăr (soluții zaharate sau bucăți de zahăr care vor fi sfărîmate în dinți), apoi o alimentație predominant glucidică timp de 24 de ore. În caz de tulburări majore (convulsii, comă) se indică administrarea pe cale i.v., cu seringa, de glucoză (0,5—1 g/kg) sub forma de ser glucozat 30%, urmată de o perfuzie i.v. continuă cu ser glucozat cu un debit de glucoză scăzut progresiv : 1 ; 0,75 ; 0,50 ; 0,25 g/kg/h, pe o perioadă de minimum 24 de ore (în regulă generală 48 de ore sau mai mult, în raport cu riscul de reșută) ; simultan și în continuarea perfuziei i.v. se indică aport glucidic per oral. Glucagonul, glucocorticoizii, tiroxina, epinefrina și androgenii au dat rezultate mediocre. Diazoxidul a fost utilizat cu rezultate satisfăcătoare. În dietă, glucidele vor fi reprezentate prin amidon, maltoză și glucoză. Proteinele vor fi date în cantități mici (2,5—3 g/kg/zi) deoarece în concentrații mai mari predispun la acidoză lactică. 60% din valoarea calorică va fi reprezentată de hidrocarbonate, 15% de proteine și restul de grăsimi. La pacienții cu acidoză lactică persistentă se administrează bicarbonat de sodiu, *per os*, 2—3 mEq/kg/zi. La unii bolnavi s-au efectuat șunturi portocave, în scopul devierii sîngelui portal cu debit bogat în glucoză, în circulația sistemică.

b) *Deficitul de amilo-1,6-glucozidază (tipul III de policorie glicogenică).* În absența enzimei, degradarea glicogenului nu se mai face în mod normal și consecutiv se acumulează limit-dextrina. Deoarece sistemul enzimelor gluconeogenice este intact, hipoglicemia simptomatică, spontană, este mult mai puțin comună decît în tipul I de glicogenoză. Hipoglicemia și cetonuria apar în cursul perioadelor de restricție calorică sau în cursul infecțiilor intercurente. Spre deosebire de tipul I de glicogenoză, perfuzia de galactoză, fructoză sau alanină produce răspunsuri glicemice normale, fără o creștere concomitentă de lactați în sînge.

c) *Deficiențe ale sistemului fosforilazelor.* Tabloul clinic este similar cu cel din tipul I de policorie glicogenică.

2. Tulburări ale gluconeogenezei. *a) Deficitul de fructozo-1,6-difosfatază.* În această entitate simptomele sînt similare cu cele din tipul I de glicogenoză; totuși depozitarea excesivă de glicogen în ficat nu apare, deoarece în această entitate calea glicogenolitică este intactă. Hepatomegalia este secundară depozitării de lipide, dar studiul funcțiilor hepatice este în general normal. Hipoglicemia, acidoza lactică, cetoacidoza, hiperlipemia și hiperuricemia au aceeași patogenie ca în deficitul de glucozo-6-fosfatază. Deoarece sistemul glicogenolitic este intact, administrarea de glucacon produce un răspuns postprandial imediat, hiperglicemic, dar nu după un post scurt. *Tratamentul* constă în perfuzie i.v. de glucoză și o dietă ce conține 56% glucide (glucoză, maltoză și lactoză). 12% proteine și 32% grăsimi.

*b) — Deficitul de piruvat-carboxilază (encefalopatia necrozantă subacută, Leigh).* Tabloul clinic este caracterizat printr-o encefalopatie progresivă, cu evoluție fatală spre vîrsta de 4 ani. Biologic se notează : acidoză, lactacidemie, piruvicemie, hiperalaninemie, hipoglicemie. Activitatea piruvat-carboxilazei în ficat este absentă. În mod normal, enzima transformă acidul piruvic în acid oxalacetic, care poate apoi, fie să fie oxidat în ciclul acidului citric, fie să participe în neoglucogeneză. S-a postulat că scăderea sau absența activității enzimei ar fi o consecință a bolii și nu cauza sa. Diagnosticul definitiv al bolii se face *post mortem* (necroză simetrică a ganglionilor cenușii bazali și a trunchiului cerebral). Recent s-a descris efectul favorabil al vitaminei $B_1$ în această boală.

3. Alte deficienţe enzimatice. *a) Deficitul de glicogen-sintetază (glicogenoza tip „O“).* Tulburarea de bază este incapacitatea de a sintetiza glicogenul în concentraţii adecvate. Clinic se notează semne severe de hipoglicemie după o perioadă de post; somnolenţa, vărsăturile, convulsiile şi retardul psihic sînt frecvent notate. Biopsia ficatului evidenţiază încărcare grasă şi o anormală scădere a conţinutului în glicogen (sub 0,5 g% de ţesut proaspăt). Prognosticul este sever. Tratamentul constă în corectarea hipoglicemiei prin administrarea de glucoză i.v. în criză, evitarea postului şi administrare de glucide, dimineaţa după scularea din somn.

b) *Deficitul de galactoză-1-P-uridiltransferază* (galactozemia congenitală) (vezi 3.6.1.2).

c) *Deficitul de fructozo-1-fosfat aldolază* (intoleranţa ereditară la fructoză). Tabloul clinic se caracterizează prin semne de hipoglicemie, vărsături cronice, hipotrofie spaturo-ponderală, hepatomegalie (cu evoluţie spre ciroză), aversiune faţă de dulciuri, absenţa cariilor dentare.

Biologic se notează: fructozemie, fructozurie, hipoglicemie, semne de insuficienţă hepatică, semne de insuficienţă tubulară. Hipoglicemia urmează ingestiei de fructoză ca un rezultat al acumulării de fructoză-1-P care inhibă sistemul fosforilazei şi gluconeogeneza la nivelul fructozo-1,6-di P aldolazei.

Tratamentul constă în excluderea din alimentaţie a fructozei şi a precursorilor săi (zaharoza, sorbitolul şi inulina).

D. **Alte cauze de hipoglicemie** (vezi tabelul 3.30).

*Tabelul 3.30*

**Alte cauze de hipoglicemie**

| *Cauze* | *Bazele diagnosticului* |
|---|---|
| Insulina | Anamneză |
| Hipoglicemiante de sinteză | |
| Salicilaţi | |
| Alcool | |
| Propranolol | |
| Boala vărsăturilor din Jamaica | |
| Hepatita acută sau cronică | Icter, probe funcţionale hepatice |
| Sindrom Reye (encefalopatie acută cu steatoză viscerală) | Semne asociate: probe funcţionale; hiperamoniemie |
| Cardiopatii cianogene | Factor declanşant al hipoglicemiei: postul şi anestezia, cateterismul, angiocardiografia |
| | Anamneză |
| Piloroplastie; gastrojejunostomie | Hiperglicemie ++, apoi hipoglicemie la proba hiperglicemiei provocate pe cale orală |
| Glicozuria renală | Clinistix ++ |
| Malnutriţia | Anamneza; examenul obiectiv |
| Melabsorbţia | Semne clinice; testul la D-xy-loză |
| Tumori extrapancreatice (mezodermome, tumori suprarenaliene sau renale, hepatoame) | Semne clinice şi radiologice de tumori |

### 3.2.4.3. COMA HIPOGLICEMICĂ

Scăderea glicemiei sub o anumită valoare critică determină accidente nervoase polimorfe care pot culmina spre comă. Glucoza este elementul energetic cel mai important al organismului. Celulele nervoase sînt complet dependente de glucoza sanguină, deoarece nu au nici o rezervă de glicogen, nici capacitatea de a forma glucoză din albumine sau grăsimi.

A. **Manifestări clinice.** Simptomatologia hipoglicemiei este în primul rînd de natură central-nervoasă.

La copil este nevoie — pentru apariția manifestărilor clinice — de valori mai scăzute decît la adult.

Simptomatologia nu depinde atît de cifrele hipoglicemiei, cît de bruschețea instalării ei.

Intrarea în comă se face de obicei progresiv, trecînd printr-o fază inițială caracterizată prin apatie, obnubilare, somnolență. Urmează o fază de stupoare, în care bolnavul, cu ochii deschiși, clipește la amenințare, dar nu răspunde la întrebări, nu execută comenzi ; deseori se intercalează agitație psihomotorie. În faza ce precedă coma se observă mioclonii la față sau la extremități, ce se pot generaliza sub forma unui acces convulsiv, urmat de comă postcritică. Reflexele osteotendinoase sînt vii, semnul Babinski este prezent bilateral. În perioada de comă constituită se notează : paloare, transpirații abundente, hipertensiune arterială, tahicardie, tremurături, datorite unei secreții importante de adrenalină care constituie un răspuns la hipoglicemie. Suferința sistemului piramidal se traduce prin reflexe osteotendinoase vii, clonus, semnul Babinski prezent. În coma profundă, hipertonia cu hiperreflexie este înlocuită prin hipotonie și abolirea reflexelor osteotendinoase. Se adaugă midriază cu areflexie pupilară și abolirea reflexului corneean (semne de alarmă).

B. **Anomaliile EEG** sînt cu atît mai accentuate cu cît scăderea glicemiei este mai importantă. Se notează succesiv : dispariția ritmului alfa ; apariția ritmului teta, ce înlocuiește ritmul alfa ; apariția unui ritm delta hipersincron ; disritmie lentă ; traseu plat, cu dispariția aproape completă a activității electrice. Anomaliile EEG pot fi difuze sau localizate.

*Examene de laborator. Glicemia este scăzută* sub 0,40 g‰ (uneori 0,30—0,10 g‰). Hipoglicemia nu este totdeauna ușor de evidențiat, deoarece perioadele hipoglicemice sînt în general de scurtă durată ; de multe ori cînd copilul este adus la spital, la mai multe ore de la debut, chiar dacă este încă comatos, glicemia poate fi normală sau chiar crescută. Se notează uneori și glicozurie. S-au descris come hipoglicemice cu glicozurie și cetonurie (coma din hipoglicemia cetozică). Confuzia cu coma diabetică este foarte gravă și administrarea de insulină poate fi catastrofală. Cînd dozarea glicemiei nu a fost făcută de la debutul comei, etiologia manifestărilor clinice nu poate fi stabilită cu certitudine. Este necesar de a lua în considerație unele argumente indirecte :

— hipoglicemia verificată clinic cu ocazia unor manifestări anterioare sau la alți membri din familie ;

— dispariția manifestărilor clinice după administrare de zahăr ;

— apariția manifestărilor clinice *à jeun ;*

— studiul glicoreglării anormale în afara crizelor ; după administrare de insulină, adrenalină, leucină, tolbutamidă.

D. **Tratamentul comei hipoglicemice** trebuie să se instituie de urgență. În caz de hipoglicemie, creierul își diminuă metabolismul energetic. Din momentul în care consumul de $O_2$ scade pe 100 g substanță cerebrală la sub 2 ml $O_2$/min iar cel de glucoză la 3 mg/min survine coma. După 90 de minute survin leziuni cerebrale. După 3 ore leziunile cerebrale devin ireversibile. Orice comă hipoglicemică ce se prelungește peste 3 ore creează riscul de sechele : întîrziere psihică, sindroame piramidale, parkinsoniene, ataxice și coreice și — mai ales — convulsii, în raport cu focarele epileptogene, secundare hipoglicemiei, cu traducere EEG.

Din această cauză coma hipoglicemică impune un tratament de extremă urgență.

1. Tratamentul comei hipoglicemice survenite la un diabetic tratat cu insulină. La internare se poate injecta imediat 1 mg de glucagon i.m., în special dacă copilul este foarte agitat și dacă venele sînt dificil de găsit. Este important de a se injecta, înainte de toate, glucoză 30% i.v., în cantitate suficientă*. Cantitatea de glucoză de administrat va fi determinată în raport cu volumul lichidului extracelular (care se va aprecia ca 1/4 din greutatea copilului) și cu necesitatea realizării cît mai repede posibil a unei concentrații în glucoză de aproximativ 2 g/l în spațiul extracelular (SEC). Astfel, pentru un copil de 40 kg, cu SEC de 10 l, se va administra $10 \times 2 = 20$ g glucoză (6 fiole a 10 ml glucoză 30%), i.v.

După această primă administrare de glucoză, medicul se găsește în fața uneia din următoarele 3 situații :

— dacă copilul se trezește rapid, se va trece la administrarea p.o. de mici cantități de lichide zaharate, repetate pînă la revenirea la normal nu numai a conștiinței, dar și a stării generale ;

— dacă copilul nu iese din comă sau este doar parțial ameliorat și varsă, se va instala o perfuzie de glucoză 10% i.v., controlînd glicemia inițial din 1/2 în 1/2 oră, apoi la 2—3 ore, urmărind menținerea sa peste 1 g‰. Copilul își revine, dar poate rămîne încă timp de cîteva ore foarte obosit și obnubilat. Perfuzia de glucoză va fi menținută pînă la revenirea completă la normal a conștienței ;

— uneori, mai ales în formele tratate tardiv, însoțite de convulsii ce au lăsat sechele (Babinski prezent, hemiplegie), cînd conștiența nu revine la normal, se va completa tratamentul prin manitol 20%, 10 ml/kg i.v. (cu totul excepțional) hidrocortizon sau Synacthène. În aceste forme complicate se va supraveghea și ionograma.

Dacă situația se prelungește peste 24 h, nu se va uita că copilul este diabetic, că are nevoie de o oarecare cantitate de insulină și că hipoglicemia poate fi punctul de plecare al unei acidocetoze secundare, care ar putea, la un copil „inconștient“, să determine catastrofe metabolice.

În general, tratamentul unei hipoglicemii severe, dacă este bine condus, duce la o revenire completă a conștienței în 24 de ore, fără sechele.

---

* Tratamentul cu glucoză în perfuzie i.v. este obligatoriu în următoarele situații :
— în caz de tulburări neurologice severe ;
— imediat după administrarea inițială de glucagon.

A 2-a zi de la accidentul hipoglicemic, tratamentul insulinic va fi adaptat, scăzînd cu 2, 4, 6 u. dozele de insulină injectate anterior.

2. Tratamentul comei hipoglicemice survenite în perioada neonatală. Tratamentul se instituie de urgență. Se administrează glucoză hipertonă (1—2 ml/kg din soluție 50% Cornblath, 2—3 ml/kg din soluția 30%) pe cale i.v.; se continuă cu glucoză 10%, în cantități adecvate vîrstei și greutății. Hipoglicemia simptomatică trebuie tratată prin administrare i.v., deoarece administrarea per orală s-a dovedit lipsită de valoare, exceptînd cazul cînd este asociată cu terapie hormonală (glucagon* sau cortizol). Deoarece nu se cunoaște totul despre efectele acestor hormoni la nou-născut, este mai prudent să folosim doar glucoză pe cale i.v.

Administrarea de fructoză, i.v., ca și de galactoză hipertonă i.v., nu este recomandabilă, deoarece nu sînt utilizabile ca substrat energetic de creier; ele trebuie să fie convertite de ficat în glucoză înainte de a putea fi utilizate de creier.

Odată tratamentul început, se controlează valorile glicemiei la 3—6—8 ore interval și se ajustează aportul de glucoză, cînd valorile glicemiei depășesc cifra de peste 30 mg%.

Tratamentul complementar depinde de etiologia hipoglicemiei (vezi tabelele 3.23 și 3.24).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BEARD A., CORNBLATH M., GENTZ J., KELLUM M., PERSSON B., ZETTERSTRÖM R., HAWORTH J. C. — "Neonatal hypoglycemia: A discussion", *J. Pediat.*, 1971, 79, 314.
2. BIAGINI R., BENEDETTI P. A. — L'iperglicemia transitoria del neonato, *Minerva pediat.*, 1973, 25, 436.
3. BRACCI R., BENEDETTI P. A. — Fisiopatologia delle ipoglicemie del neonato, *Minerva pediat.*, 1973, 25, 444.
4. CORDELLI F. — L'ipoglicemia chetosice, *Minerva pediat.*, 1973, 25, 466.
5. GABILAN J. C. — Hypoglicémie, cap. 39, p. 199, în Huault (editor), Pédiatrie d'urgence, ed. Flammarion Médicine—Sciences, Paris, 1977.
6. GENTZ G., PERSSON B., ZETTERSTRÖM R. — On the diagnosis of symptomatic neonatal hypoglicemia, *Acta paediat. scand.*, 1969, 58, 449.
7. GREENBERG R. E., CHRISTIANSEN O. R. — Diagnosis and treatment. The critically ill child: Hipoglicemia, *Pediatrics*, 1970, 46, 915.
8. GRIFFITS A. D., BRYANT G. M. — Assensment of effects of neonatal hypoglicemia. A study of 41 cases with matched controls, *Arch. Dis. Child.*, 1971, 46, 819.
9. LEVINE R., HAFT D. E. — Medical progress: Carbohydrate homeostasis, *N. Engl. J. Med.*, 1970, 283, 175.
10. LA DUNE M. A. — Response to glucagon in small-for-dates hypoglycemic and non-hypoglycaemic newborn infants, *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 754.
11. PAGLIARA A. S., KARL J. E., HAYMOND M., KIPINIS D. M. — Medical progress. Hypoglycemia in infancy and childhood, part. I, *J. Pediat.*, 1973, 82, 558.
12. PAGLIARA A. S., KARL J. E., HAYMOND M., KIPINIS D. M. — Medical progress. Hypoglycemia in infancy and childhood, part II, *J. Pediat.*, 1973, 82, 365.

---

* Acțiunea eficace și rapidă a glucagonului se observă numai în hipoglicemia prin hiperinsulinism.

13. POPESCU V., ARION C. — Hipoglicemiile copilului, *Pediatria*, 1979, 33, 99.
14. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — Curs de pediatrie. Boli de metabolism. Litografia I.M.F., București, 1982, p. 80—111.
15. ROYER P., LAMY M., FREZAL J. — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant, ediția a II-a, Ed. Masson et Cie, Paris, 1968, p. 76—90.
16. * * * Annotation. Neonatal hypoglycemia. A critical reappraisal, *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 679.

## 3.3. BOLILE EREDITARE DE METABOLISM*

### 3.3.1. BAZELE GENETICE ALE BOLILOR EREDITARE DE METABOLISM

În cadrul larg al afecțiunilor metabolice, bolile ereditare de metabolism reprezintă un grup distinct prin natura genetică de apariție a anomaliilor biochimice, specifice fiecărei entități în parte. Cunoscute și ca „erori înnăscute de metabolism“ (noțiunea pusă în circulație de Garrod la începutul secolului prin descrierea primelor patru tipuri de boală din acest grup), numărul formelor recunoscute a crescut continuu prin descrierea de noi și noi forme sau variante ale unor boli deja cunoscute, însumînd în prezent cîteva sute.

Datele moderne de genetică biochimică oferă explicația conceptuală atît a modalității normale de control informațional a sintezei intracelulare a proteinelor cu funcții structurale și funcționale specifice, ca și a fenomenelor mutagene ce stau la baza apariției bolilor ereditare de metabolism. Informația genetică codificată în moleculele helicoidale de acid dezoxiribonucleic (DNA) din nucleii tuturor celulelor organismului, este inițial transferată prin transcripție moleculelor de acid ribonucleic mesager (m-RNA), ce devin apoi libere în citoplasma celulei de origine. Totalitatea proprietăților proteinelor ce se sintetizează intracitoplasmatic din aminoacizi liberi este dependentă de ordinea secvențială a acestora în moleculele polipeptidice în curs de sinteză, aceasta la rîndul său aflîndu-se sub controlul informației conținute în m-RNA. Apariția unei mutații genetice interesînd molecula de ADN nuclear, are drept consecință introducerea unei „erori“ în secvențialitatea aminoacizilor din structura polipeptidică, înlocuirea unuia sau mai multor aminoacizi cu alții și, în ultimă instanță, sinteza unor proteine cu structură și funcții diferite.

Dacă integritatea zonei moleculare în care a survenit o astfel de substituție anormală este esențială din punctul de vedere al funcției proteice specifice, această funcție poate fi pierdută în totalitate sau parțial, dependent de natura alterării. O situație diferită este aceea în care o astfel de substituție, deși nu alterează funcția, face proteina de origine extrem de labilă, aceasta fiind rapid distrusă imediat ce este sintetizată. Un alt tip de mutație poate interesa setul de gene ce controlează ritmul de sinteză al unei proteine, structura și funcțiile acesteia fiind însă conservate. Într-un astfel de caz poate rezulta fie diminuarea ritmului de sinteză, fie încetarea completă a sintezei sale. Așa, de exemplu, în deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază eritrocitară este vorba de sinteza unor forme structural anormale de enzimă și în consecință funcțional anormale, în timp ce în analbuminemia congenitală, albuminele fie nu se sintetizează, fie sînt sintetizate anormal din punct de vedere structural, fiind prin aceasta foarte instabile.

---

* Inborn errors of metabolism.

Multe dintre datele de genetică biochimică umană actualmente cunoscute, sînt derivate din studiile asupra moleculei de hemoglobină și factorilor genetici ce-i determină proprietățile fizice și chimice. Informațiile astfel obținute au putut fi aplicate în studiul altor proteine și afecțiunilor derivate din disfuncția acestora. Spre deosebire de alte enzime, hemoglobina prezintă avantajul de a putea fi ușor obținută în stare chimic pură, anomaliile sale structurale fiind evidențiabile atît prin modificarea mobilității sale electroforetice, cît și prin tehnicile analitice de studiu a structurii secvențiale, a lanțurilor sale polipeptidice. Compoziția fiecărui polipeptid din structura moleculei de hemoglobină se află sub control genetic, iar aranjarea secvențială a aminoacizilor săi constitutivi corespunde ordinii bazelor azotate din molecula de m-ARN. Studiile făcute asupra diferitelor tipuri de hemoglobine cunoscute evidențiază faptul că jumătate din lanțurile alfa și beta polipeptidice sînt sintetizate sub controlul unei gene de origine paternă, iar cealaltă jumătate sub controlul unei gene de origine maternă. Dacă unul dintre genitori va transmite unui descendent o genă anormală dintre cele implicate în sinteza lanțurilor polipeptidice ale hemoglobinei, jumătate din cantitatea totală a acestor polipeptide va avea structură anormală, rezultînd un heterozigot pentru gena mutantă respectivă. Aceeași genă anormală moștenită de la ambii părinți, va determina o stare homozigotă pentru gena mutantă, în acest caz întreaga cantitate de lanțuri polipeptidice alfa sau beta din structura hemoglobinei fiind anormală. Numărul anomaliilor posibile ce pot interesa unul din tipurile de lanțuri polipeptidice din structura hemoglobinei este cel puțin egal cu numărul locus-urilor ocupate de amino-acizii săi componenți. Aceasta întrucît în același lanț polipeptidic un același aminoacid poate fi substituit în mod diferit. Astfel, la nivelul lanțurilor beta, prin mutații diferite, locus-ul ocupat în mod normal de acidul glutamic poate fi substituit prin valină (hemoglobină „S“) sau lizină (hemoglobină „C“).

În condițiile în care un descendent moștenește cîte o genă anormală de la fiecare din părinți, dintre cele două discutate anterior, întreaga sa cantitate de hemoglobină va fi anormală, jumătate din aceasta fiind reprezentată de hemoglobina „S“ iar cealaltă jumătate de hemoglobina „C“. O anomalie genetică interesînd structura hemoglobinei va putea să aibă sau nu expresie clinică în măsura în care aceasta interferă cu funcția sa moleculară. Astfel, un heterozigot pentru sicklemie, avînd hemoglobină „S“ în proporție de 50% va fi clinic indemn sau va prezenta o expresie clinică minimă, în timp ce un homozigot va fi sever afectat. Altele dintre mutațiile genetice afectînd sinteza normală a hemoglobinei pot rămîne clinic asimptomatice chiar în stare homozigotă (exemplu hemoglobina „G“). Indiferent de modul de transmitere a genei anormale, desemnat prin termeni ca recesiv, dominant, incomplet recesiv, incomplet dominant, cu penetranță sau expresivitate variabilă etc., orice anomalie genetică va conduce invariabil la sinteza unei proteine anormale, fie că aceasta are sau nu expresie clinică proprie. Spre deosebire de situațiile anterior discutate, în cazul talasemiilor este vorba de mutații ce interesează ritmul normal al sintezei lanțurilor polipeptidice alfa sau beta, acesta fiind considerabil diminuat. În cazul beta-talasemiei, diminuarea sintezei lanțurilor polipeptidice beta va fi parțial compensată prin sinteza de hemoglobină „F“ (două lanțuri alfa și două lanțuri gamma) și hemoglobina $A_2$ (două lanțuri alfa și două lanțuri delta). În alfa-talasemie se poate sintetiza fie hemoglobină „H“ (patru lanțuri beta), fie hemoglobină Bart (patru lanțuri gamma).

Toate aceste date, derivate din studiul anomaliilor structurale și funcționale ale hemoglobinei de origine genetică, se aplică în egală măsură tuturor proteinelor, inclusiv enzimelor.

Pentru cele mai multe dintre anomaliile enzimatice de origine genetică, nu este încă bine stabilit dacă este vorba de anomalii structurale ce afectează funcția acestora, sau dimpotrivă, este vorba de diminuarea ritmului lor de sinteză. Aceasta întrucît evaluarea funcțiilor enzimatice recurge în mod curent la determinarea nivelului de activitate asupra substratelor specifice. Diminuarea sau absența activității unei enzime va putea avea consecințe diferite, în funcție de natura activității sale specifice.

În unele cazuri este suprimată sinteza unui produs final esențial, anomalia fiind astfel letală.

În alte cazuri are loc acumularea precursorilor situați în amonte față de deficitul enzimatic, pe calea metabolică respectivă. Dacă acești precursori exercită un efect toxic, sub aspect clinic vor apare anomalii specifice.

Dacă blocarea unei căi metabolice principale printr-un deficit enzimatic poate fi parțial supleată prin activarea unei căi metabolice secundare, ca urmare a ritmului mai lent de utilizare a precursorilor, poate avea loc o acumulare a unor produși normali de metabolism sau o eliminare excesivă a acestora. Studiile de genetică biochimică evidențiază de asemenea faptul că invers, acumularea excesivă a unui metabolit poate fi consecința unor deficite enzimatice diferite, așa cum este cazul glicogenozelor de exemplu și în care, în afara deficitului de glucozo-6-fosfatază, un număr de alte deficite enzimatice cuplate pe aceeași cale metabolică, conduc la acumularea excesivă de glicogen sau la sinteza unei molecule de glicogen cu structură anormală, mai greu utilizabilă în glicogenoliză.

Chiar și în cazurile în care deficitul interesează o singură enzimă, mutațiile genetice care îl determină pot fi diferite ca tip, fapt ce are drept consecință apariția unor variate grade de limitare a capacității funcționale enzimatice și deci a unor fenotipuri diferite. Pentru o enzimă cu structură proteică, pot apare teoretic un număr de anomalii structurale cel puțin egal cu numărul de aminoacizi conținuți în lanțurile sale polipeptidice. În practică însă, rămîn importante doar acelea dintre anomalii care interferează cu activitatea normală a enzimei considerate și care deci are expresie clinică proprie.

Anomaliile metabolice de origine genetică pot interesa practic toate sistemele biologice ale organismului uman, cuprinzînd grupe largi cum sînt : hemoglobinopatiile, anomalii ale hemostazei, lipidoze, anomalii ale metabolismului pigmenților, mucopolizaharidoze, anomalii de transport celular, anomalii de hormonosinteză, anomalii de sinteză a imunoglobulinelor ș.a. Multe dintre acestea constituie obiect de studiu în patologia unor aparate și sisteme, descrierea lor făcîndu-se în mod firesc în acest cadru. Altele însă, cum sînt anomaliile genetice ale metabolismului aminoacizilor, hidrocarbonatelor, lipidelor, mucopolizaharidelor, pigmenților ș.a. necesită tratarea separată, fiind descrise în cele ce urmează.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AUERBACH V. H., DI GEORGE M. A. — "Inborn errors of metabolism" în Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Behrman R. E., Nelson W. E (editors) : "Nelson textbook of pediatrics" Eleventh edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1979, p. 490.
2. BUIST N., FORFAR J. O., HOLZEL H. — "Metabolic disorders" în Forfar J. O., Arneil G. C. (editors) : "Texbook of paediatrics", Churchill Livingstone, Edinburg, London, 1973, p. 1 150.
3. NITOWSKY H. M. — "Anomalies of metabolism. Biochemical asspects of gene action" în Rudolph A. M. (editor) : "Pediatrics" 16 th edition, Appleton-Century-Crofts, New York, Prentice/Hall International, Inc., Englewood Clifts, 1977, p. 671.
4. ROSEMBERG L. E. — "Metabolic disorders" in Iselbacher K. J., Adams R. D., Braunwald E., Petersdorf R. G., Wilson J. D. (editors) : "Harrison's principles of internal medicine", Ninth edition, Mc. Graw-Hill International Book Company, 1980, p. 455.
5. SINCLAIR L. — "Metabolic disease in childhood" Blackwell scientific publication, Oxford, London, Edinburg, Melbourne, 1979.
6. STANBURY J. B., WYNGAARDEN J. B., FREDRICKSON D. S. (editors) — "The metabolic basis of inherited disease", 4th edition, New York, Mc Graw-Hill International Book Company, 1978.

## 3.4. DIAGNOSTICUL ÎN BOLILE EREDITARE DE METABOLISM

Diagnosticul în bolile ereditare de metabolism cuprinde, în prezent, următoarele situații practice :

- screening-ul de masă neonatal pentru bolile metabolice genetic determinate ;
- diagnosticul bolilor ereditare de metabolism la bolnavii simptomatici ;
- diagnosticul în cazurile cu risc genetic crescut ca produsul de concepție să fie afectat de o boală metabolică ereditară (diagnosticul prenatal).

## 3.4.1. SCREENING-UL DE MASĂ NEONATAL PENTRU DEPISTAREA BOLILOR METABOLICE GENETIC DETERMINATE

Obiectivul principal al oricărui program de secreening îl constituie depistarea bolii în stadiul presimptomatic. Aplicat la bolile metabolice ereditare, se pot întîlni două situații în care se pot întrebuința programele de screening :

a) screening-ul de masă neonatal ;

b) screening-ul circumscris la anumite categorii particulare de copii, cu risc crescut de a avea o boală ereditară de metabolism :

- copiii cu risc genetic crescut (afectare familială prezentă anamnestic) ;
- copiii din izolate geografice sau din anumite grupuri etnice (cu consanguinitate crescută și posibilitatea prezenței unor „tare“ ereditare) ;
- copiii din instituțiile de asistență pentru bolnavii neuropsihici cronici ;
- bolnavii cu o simptomatologie particulară posibil a fi datorată unei erori metabolice congenitale.

Dintre aceste situații, cea mai importantă pentru colectivitate o constituie depistarea în masă, în faza presimptomatică, în perioada neonatală a bolilor ereditare de metabolism.

### 3.4.1.1. CONDIȚIILE DE PRACTICARE A SCREENINGULUI DE MASĂ NEONATAL PENTRU DEPISTAREA BOLILOR METABOLICE GENETIC DETERMINATE

Inițierea unui program de screening de masă în perioada neonatală trebuie să țină cont de următoarele condiții :

a) **Caracteristicile bolii** avute în vedere :

- severitatea ;
- prevalența ;
- intervalul de timp între momentul descoperirii potențiale a bolii și debutul clinic al manifestărilor caracteristice (intervalul presimptomatic) ;
- răspunsul posibil la tratament în diferitele etape de evoluție a bolii.

b) **Metodele de screening disponibile.**

Testul de laborator ideal pentru screening-ul de masă neonatal trebuie să fie : ieftin, simplu, posibil de a fi efectuat pe probe de material biologic mici, stabile în timpul transportului, rapid de executat, ușor de interpretat și acceptat de familie.

În funcție de testele de laborator utilizate, se discută *caracteristicile acestora, importante pentru programele de screening* : sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă (tabelul 3.31).

Din rațiuni economice și medicale, programul de screening de masă în perioada neonatală pentru bolile ereditare de metabolism trebuie să îndeplinească următoarele condiții :

- să se adreseze unor boli cu o frecvență relativ mare în populația generală ;

*Tabelul 3.31*

### Sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă a testelor de utilizat în screening-ul de masă neonatal

Prevalența = proporția populației afectate (de o boală X), la o dată precisă sau în cursul unei perioade precise de timp.
Sensibilitate = procentajul indivizilor bolnavi care sînt depistați prin testul de screening.
Specificitate = procentajul indivizilor sănătoși și care sînt corect identificați (ca negativi) prin testul de screening.
Valoarea predicțională (predictivă) = procentajul celor identificați ca pozitivi prin testul de screening și care au boala în momentul testării.

*Exemplu :*
Boala X are o prevalență de 5% din populația generală.
Din 1 000 de indivizi testați, 140 au testul screening pozitiv, iar 860 au testul negativ.
Reiese că testul de screening adecvat bolii X are o sensibilitate de 90% și o specificitate de 90%. Valoarea predicțională a testului este de 32%.

| *Screening test* | *Pacienți cu boala X* | *Fără boala X* | *Total* |
|---|---|---|---|
| Pozitiv | 45 | 95 | 140 |
| Negativ | 5 | 855 | 860 |
| | 50 | 950 | 1 000 |

$$\text{Sensibilitate} = \frac{\text{Teste pozitive pentru boala X la pacienții care au boala X}}{\text{Total pacienți cu boala X}} = \frac{45}{50} = 90\%$$

$$\text{Specificitate} = \frac{\text{Teste negative la cei fără boala X}}{\text{Total indivizi fără boala X}} = \frac{855}{950} = 90\%$$

$$\text{Valoare predictivă} = \frac{\text{Numărul indivizilor cu boala X pozitivi la test}}{\text{Totalul celor cu test pozitiv}} = \frac{45}{140} = 32\%$$

- bolile avute în vedere să aibă o evoluție severă, cu riscul unor handicapuri severe (îndeosebi neuropsihice), în absența instituirii unui tratament specific ;
- existența unui interval liber între momentul nașterii și apariția simptomatologiei, necesar practicării și interpretării testelor de screening (intervalul presimptomatic) ;
- posibilitatea prevenirii apariției manifestărilor bolii printr-un tratament inițiat în stadiul presimptomatic ;
- depistarea bolii să fie ușoară, prin practicarea unui test simplu, sensibil și specific ;
- existența unui protocol terapeutic eficient și ușor de urmărit la scară națională.

În funcție de aceste criterii, prima aplicație a testului Guthrie pentru screening-ul de masă neonatal al fenilcetonuriei la noi născuți (1963) apare a fi exemplul ideal, deoarece :

- frecvența acestei boli ereditare de metabolism este relativ ridicată (1/10 000 noi născuți) ;
- consecințele bolii netratate sînt severe pentru individ (care devine un handicapat neurologic major), cît și pentru colectivitate (care suportă costul întreținerii sale în instituții de asistență specializată, fără a exista posibilitatea recuperării tardive) ;
- există un test de laborator simplu, sensibil și specific (testul microbiologic de inhibiție a creșterii bacteriene, inițiat de Guthrie) care

poate fi aplicat pe eșantioane de sînge capilar uscat, prelevate pe hîrtie de filtru (vezi fig. 3.15) ;

- există posibilitatea unui tratament dietetic (regim cu conținut scăzut de fenilalanină), eficiența acestuia depinzînd de aplicarea sa în stadiul presimptomatic.

### 3.4.1.2. PROGRAMUL SCREENING PENTRU DEPISTAJUL NEONATAL AL BOLILOR DE METABOLISM

Conform cunoștințelor actuale, trebuie să includă afecțiunile cuprinse în tabelul 3.32.

### 3.4.1.3. APRECIERI GENERALE PRIVITOARE LA ORGANIZAREA PROGRAMELOR DE SCREENING DE MASĂ NEONATAL PENTRU DEPISTAREA BOLILOR METABOLICE GENETIC DETERMINATE

1 — **Natura eșantioanelor de material biologic.** Pentru majoritatea programelor de secreening utilizate în prezent, determinarea metaboliților anormali caracteristici diferitelor boli ereditare de metabolism testate se face în sînge. Recoltarea și manipularea urinii este incomodă, improprie pentru screening-ul de masă.

Testele se pot practica fie pe sînge lichid recoltat în tuburi capilare (cînd se utilizează ca tehnică cromatografia serică), fie pe eșantioane de sînge capilar recoltate pe hîrtie de filtru standardizată (sînge uscat !), ușor de transportat și cu utilitate de durată.

2 — **Momentul optim pentru testare** — în cazul majorității bolilor ereditare de metabolism testate, ca de exemplu fenilcetonuria și hipotiroidismul — este unanim apreciat la ziua a 4-a de viață extrauterină (posibil între a 3-a și a 7-a zi de la naștere). Excepțiile sînt reprezentate de :

- galactozemia congenitală și leucinoza, pentru care prelevările trebuie făcute înainte de ziua a 4-a ;
- situația prematurilor și a noilor născuți cu afecțiuni severe, pentru care este indicată recoltarea a 2 probe de sînge capilar : în ziua a 4-a și la 2—3 săptămîni de viață.

3 — **Alegerea tehnicii de testare pentru programele de screening.** În principiu, există două categorii de teste de laborator :

a) teste individuale, specifice unei boli ereditare de metabolism, cum sînt în general testele microbiologice (testul Guthrie cu variantele sale) ;

b) teste universale, în categoria cărora intră cromatografia aminoacizilor serici.

Există — în prezent — o mare preferință pentru testele microbiologice, care sînt simplu de efectuat și permit utilizarea unor structuri preexistente, cum ar fi laboratoarele de bacteriologie clasică. În plus — în funcție de natura inhibitorului de creștere bacteriană inclus în mediul de cultură, sau a speciei microbiologice test, este posibilă extinderea și la alte afecțiuni decît fenilcetonuria și hiperfenilalaninemiile maligne depistate prin testul Guthrie, printr-o adaptare simplă și standardizabilă (tabelul 3.33 care prezintă variantele testului Guthrie).

*Tabelul 3.32*

**Program screening de depistaj**

| *Afecțiunea* | *Frecvența* | *Test de depistare* | *Test de confruntare* | *Șansa terapeutică* |
|---|---|---|---|---|
| 1. Fenilcetonuria | 1/10 000 | Test microbiologic | Spectrofluorimetrie | +++ |
| 2. Hiperfenilalaninemia malignă (deficitul în tetrahidrobiopterin) | ? | Test microbiologic | Determinări enzimatice în ficat, creier, pe culturi de fibroblaști cutanați | + |
| 3. Galactozemia | 1/20 000–<br>1/40 000<br>(1/12 000) | Test microbiologic | Spectrofluorimetrie (dozarea galactozei în sînge sau a galactozo-1-fosfat-uridil transferaza în eritrocite) | ++ |
| 4. Leucinoza | 1/70 000–<br>1/80 000<br>1/250 000 | Test microbiologic | Cromatografie cantitativă | + |
| 5. Histidinemia | 1/35 000 | Test microbiologic | Cromatografie cantitativă | + |
| 6. Homocistinuria | 1/80 000 | Test microbiologic | Cromatografie cantitativă | + |
| 7. Tirozinemia | 1/80 000–<br>1/900 000 | Test microbiologic | Spectrofluorimetrie | + |
| 8. Deficitul în $\alpha_1$-antitripsină | 1/1 500–<br>1/8 000 | Imunologic | Imunologic | ++ |
| 9. Aciduria argininosuccinică | 1/80 000 | Microbiologic | Cromatografie cantitativă | + |
| 10. Hipotiroidismul | 1/4 000 | Test radioimunologic ($T_4\downarrow$) | $T_4\downarrow + TSH\uparrow$ | ++ |
| 11. Mucoviscidoza | 1/1 500 | BM-meconiu | Testul sudorii | ++ |
| 12. Distrofia musculară tip Duchenne | 1/2 000 de noi născuți de sex masculin | PCK | PCK | − |

*Tabelul 3.33*

**Testul microbiologic Guthrie multiprogramat**

| Nr. crt. | *Principiul testului* | *„Reactivi"* | *Metaboliţii sau enzimele testate* | *Anomalia detectată* |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Inhibiţia creşterii bacteriene printr-un antimetabolit | B. subtilis + $\beta_2$-thienil-alanina | L-fenilalanina | Fenilcetonuria + hiperfenilalaninemiile |
|  |  | B. subtilis + metionin-DL-sulfoxim | L-metionina | Homocistinuria |
|  |  | B. subtilis + 1-aza-4-leucina | L-leucina | Leucinoza |
|  |  | B. subtilis + triazol-1,2,4-alanină | L-histidina | Histidinemia |
|  |  | B. subtilis + d-tirozina | L-tirozina | Tirozinemia |
| 2 | Inhibiţia creşterii printr-un metabolit care nu poate fi utilizat, dat fiind deficitul enzimatic al suşei bacteriene | Mutant de E. coli deficient în galactozo-1-fosfat uridil transferază | Galactoza | Galactozemia |
| 3 | Mutanţi bacterieni enzimo-auxotrofi | Mutant de B. subtilis, dependent de arginină | Arginino-succinaza | Acidemia arginin-succinică |
|  |  | Mutant de B. subtilis, dependent de uridil-5-fosfat | Orotidin-5-fosfat decarboxilaza | Aciduria orotică tip II |

De asemenea, testele microbiologice se pot adapta unor posibilități de mecanizare și automatizare a operațiilor, crescînd considerabil randamentul de efectuare al aceluiași laborator (de exemplu, prin utilizarea aparatului Punch-Indexer al lui Thalhamer pentru testul Guthrie, poate crește numărul testelor efectuate de laborator de la 40 000 anual, la 100 000 în același interval de timp).

Pentru afecțiunile genetice de metabolism au mai fost utilizate și *teste secreening practicate în urină* (utilizabile exceptînd galactozemia și hipotiroidismul congenital), pe eșantioane de urină sau pe urină uscată, prelevată pe hîrtie de filtru. S-a demonstrat însă că testele practicate în urină sînt mai puțin adecvate unui program secreening pe scară largă, deoarece :

- depistarea este tardivă (după mai multe săptămîni de la naștere) ;
- manipularea eșantioanelor de urină lichidă este foarte greoaie ;
- rezultatele obținute nu justifică cheltuielile implicate pentru dezvoltarea acestor programe.

Testele practicate în urină (testele rapide, de orientare — Clinitest, Phenistix, testele biochimice calitative : dinitrofenilhidrazina, nitrozonaftolul, testul cu cianid-nitroprusiat, cromatografia aminoacizilor urinari) își găsesc utilitatea în diagnosticul bolilor ereditare de metabolism la bolnavii simptomatici (vezi mai jos).

4 — **Organizarea laboratoarelor pentru screening-ul de masă neonatal în vederea depistării bolilor ereditare de metabolism.** Structura organizatorică ideală este *stația pilot regională de depistare, confirmare și tratament a afecțiunilor genetice de metabolism.* Fiecare stație pilot implicată în screening-ul de masă neonatal trebuie să fie arondată unei populații cu o rată de nașteri de aproximativ 40 000/anual (între 30 000—150 000/an). Experiența țării noastre (stația pilot în cadrul I.O.M.C., care deservește municipiul București și județul Ialomița) confirmă utilitatea unei asemenea unități la un număr de aproximativ 40 000 nașteri anual.

Stația pilot trebuie să beneficieze — în afară de laboratorul de depistaj și confirmare a afecțiunilor genetice de metabolism — de o unitate cu paturi și un ambulatoriu, necesare terapiei și dispensarizării cazurilor.

5 — **Precizarea diagnosticului la cazurile testate.** Un test screening pozitiv nu trebuie să constituie decît punctul de plecare al diagnosticului unei boli ereditare de metabolism. Pentru fiecare boală menționată anterior, testul trebuie repetat (pentru a se evita o greșeală, cum ar fi de exemplu, o confuzie de nume al bolnavului) și apoi sînt necesare *teste de confirmare.*

Pentru confirmare sînt indicate teste cantitative, cu specificitate înaltă, ca de exemplu :

- cromatografia cantitativă a aminoacizilor sanguini ;
- tehnicile de spectrofluorimetrie (utile pentru anomaliile metabolismului fenilalaninei și tirozinei) ;
- dozări enzimatice (în ser, eritrocite, leucocite, fibroblaștii în culturi tisulare etc.) ;
- tehnici radioimunologice (utilizabile în diagnosticul hipotiroidismului congenital).

6 — **Aspectele de cercetare legate de programele de screening de masă neonatal.** Este stabilit în prezent că screening-ul de masă neonatal este justificat, cu condiția să fie însoțit de cercetări active, pe baza rezultatelor obținute.

Cercetările au demonstrat necesitatea screening-ului de masă, cel puțin pentru fenilcetonurie și hipotiroidism și au impus includerea depistării acestor afecțiuni ca o parte din strategia de sănătate publică a multor țări, incluzînd R. S. România.

Programele de screening pot procura date reale pentru definirea istoricului natural al bolilor de metabolism.

De asemenea, studiile efectuate au demonstrat necesitatea includerii în programele de screening și a altor boli congenitale de metabolism sau cu mecanism genetic de producere ca : distrofia musculară progresivă Duchenne, edemul angioneurotic familial, aciduria orotică, deficitul de $\alpha_1$-antitripsină, unele variante de hemoglobină anormală ș.a.

## 3.4.2. DIAGNOSTICUL BOLILOR EREDITARE DE METABOLISM LA BOLNAVII SIMPTOMATICI

Pot fi întîlnite, în practică, următoarele situații care necesită diagnosticarea prin mijloace adecvate bolilor ereditare de metabolism :

### 3.4.2.1. BOLI METABOLICE CARE PRODUC SIMPTOME ACUTE ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Aceste simptome sînt nespecifice *„per se“*, cele mai multe putînd apare — singure sau în combinație — în afecțiuni comune sugarului și copilului, cum ar fi acelea datorate agenților infecțioși : somnolența, obnubilarea, coma, convulsiile, vărsăturile, acidoza metabolică, deshidratarea acută, șocul hipovolemic, icterul, insuficiența hepatică.

*Baza fiziopatologică a simptomelor acute în bolile ereditare de metabolism*

Bolile ereditare de metabolism care produc simptome acute sînt, în general, anomaliile ciclului ureei, anomaliile metabolismului aminoacizilor, unele deficite ale metabolismului hidrocarbonatelor — în special acelea care prezintă hipoglicemie și/sau acidoză lactică — și unele anomalii ale metabolismului acizilor grași (vezi tabelul 3.34).

Ele sînt explicate — patogenic — fie prin efectul de acumulare a unui metabolit nociv în spatele blocajului enzimatic congenital situat la nivelul unui organ (cel mai des ficatul), metabolit distribuit apoi pe cale circulatorie în întreg organismul și exercitînd efecte toxice asupra altor organe (cel mai des la nivelul SNC), fie prin deficitul unui metabolit util care nu poate fi produs în cantități suficiente ca urmare a blocajului enzimatic congenital.

Cele mai multe din bolile metabolice care se manifestă prin simptome acute sînt datorate perturbării catabolismului proteinelor sau lipidelor și — deci — sînt agravate de circumstanțe care inhibă anabo-

6 — **Aspectele de cercetare legate de programele de screening de masă neonatal.** Este stabilit în prezent că screening-ul de masă neonatal este justificat, cu condiția să fie însoțit de cercetări active, pe baza rezultatelor obținute.

Cercetările au demonstrat necesitatea screening-ului de masă, cel puțin pentru fenilcetonurie și hipotiroidism și au impus includerea depistării acestor afecțiuni ca o parte din strategia de sănătate publică a multor țări, incluzînd R. S. România.

Programele de screening pot procura date reale pentru definirea istoricului natural al bolilor de metabolism.

De asemenea, studiile efectuate au demonstrat necesitatea includerii în programele de screening și a altor boli congenitale de metabolism sau cu mecanism genetic de producere ca : distrofia musculară progresivă Duchenne, edemul angioneurotic familial, aciduria orotică, deficitul de $\alpha_1$-antitripsină, unele variante de hemoglobină anormală ș.a.

## 3.4.2. DIAGNOSTICUL BOLILOR EREDITARE DE METABOLISM LA BOLNAVII SIMPTOMATICI

Pot fi întîlnite, în practică, următoarele situații care necesită diagnosticarea prin mijloace adecvate bolilor ereditare de metabolism :

### 3.4.2.1. BOLI METABOLICE CARE PRODUC SIMPTOME ACUTE ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Aceste simptome sînt nespecifice „*per se*“, cele mai multe putînd apare — singure sau în combinație — în afecțiuni comune sugarului și copilului, cum ar fi acelea datorate agenților infecțioși : somnolența, obnubilarea, coma, convulsiile, vărsăturile, acidoza metabolică, deshidratarea acută, șocul hipovolemic, icterul, insuficiența hepatică.

*Baza fiziopatologică a simptomelor acute în bolile ereditare de metabolism*

Bolile ereditare de metabolism care produc simptome acute sînt, în general, anomaliile ciclului ureei, anomaliile metabolismului aminoacizilor, unele deficite ale metabolismului hidrocarbonatelor — în special acelea care prezintă hipoglicemie și/sau acidoză lactică — și unele anomalii ale metabolismului acizilor grași (vezi tabelul 3.34).

Ele sînt explicate — patogenic — fie prin efectul de acumulare a unui metabolit nociv în spatele blocajului enzimatic congenital situat la nivelul unui organ (cel mai des ficatul), metabolit distribuit apoi pe cale circulatorie în întreg organismul și exercitînd efecte toxice asupra altor organe (cel mai des la nivelul SNC), fie prin deficitul unui metabolit util care nu poate fi produs în cantități suficiente ca urmare a blocajului enzimatic congenital.

Cele mai multe din bolile metabolice care se manifestă prin simptome acute sînt datorate perturbării catabolismului proteinelor sau lipidelor și — deci — sînt agravate de circumstanțe care inhibă anabo-

*Tabelul 3.34*

**Boli ereditare de metabolism care produc simptome acute în perioada neonatală (după D. M. Danks)**

| *Boala* | *Metoda de depistare* | *Mod de transmisie ereditară* | *Răspuns la terapia megavitaminică* |
|---|---|---|---|
| Deficiența de carbamil-fosfat sintetază | Determinarea amoniemiei | AR | Nu |
| Deficiența de ornitin-carbamil transferază (OCT) | Idem | Recesiv legat de sex („X-linkat“) | Nu |
| Citrulinemia | Determinarea amoniemiei<br>Electroforeza sub tensiune înaltă în ser sau urină | AR | Nu |
| Alte forme de hiperamoniemie | Determinarea amoniemiei | | Nu |
| Acidemia propionică | Acidoză metabolică<br>Cromatografie gazoasă în urină | AR | Răspuns la biotină |
| Aciduria metil-malonică | Acidoză metabolică<br>Cromatografie gazoasă în urină | AR | Răspuns la $B_{12}$ |
| Leucinoza | Acidoză metabolică<br>Electroforeza sub tensiunea înaltă în ser și urină<br>Cromatografie gazoasă în urină | AR | Răspuns la tiamină (numai în cazuri ușoare, cu debut mai tardiv, în copilărie) |
| Acidemia izovalerică | Acidoză metabolică<br>Cromatografie gazoasă în urină | AR | Nu |
| Hiperglicinemia noncetotică | Aspect clinic<br>Electroforeza sub tensiune înaltă în ser sau urină | AR | Nu |
| Galactozemia | Datele clinice<br>Corpi reducători în urină | AR | Nu |
| Intoleranța ereditară la fructoză | Aspect clinic<br>Corpi reducători în urină | AR | Nu |
| Tirozinemia ereditară | Datele clinice<br>Electroforeza sub tensiune înaltă în urină sau ser | AR | Nu |
| Convulsiile din piridoxino-dependență | Datele clinice<br>Răspunsul terapeutic | AR | Răspuns la piridoxină |
| Acidoza lactică congenitală | Acidoză metabolică<br>Cromatografie gazoasă în urină | | Răspuns la tiamină (numai în cazurile ușoare) |

lismul și favorizează catabolismul (infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale etc.) sau de creșterea aportului dietetic al proteinelor și lipidelor.

De asemenea, în multe din aceste boli se observă efectul de *„protecție intrauterină a fătului“*. În timpul vieții intrauterine fătul este protejat de apariția simptomelor datorate acumulării unui metabolit toxic sau lipsei unuia esențial, deoarece nivelele metabolitului în sîngele fetal sînt echilibrate prin schimburile transplacentare cu sîngele matern, sau deoarece nu este încă expus substraturilor metabolice care declanșează tulburările (de exemplu, în galactozemia congenitală absența lactozei în alimentație).

În consecință, *caracterele care facilitează lămurirea etiologiei metabolice în cazul simptomelor acute prezentate de un nou născut, sugar sau copil sînt :*

- apariția simptomelor după 1—2 zile de viață extrauterină, la un nou născut normal în momentul nașterii ;
- apariția simptomelor la un sugar mic care prezintă un prim episod infecțios intercurent (și îndeosebi de cauză virală, infecțiile virale intercurente avînd o capacitate mai mare de a declanșa perturbări metabolice sistemice decît cele bacteriene !), cu ocazia unei intervenții chirurgicale sau în momentul trecerii de la alimentația naturală la alimentația artificială sau diversificată, sau în condițiile unei diete cu aport proteic mai ridicat ;
- în cazul unui răspuns surprinzător de bun al simptomelor acute la terapia de rehidratare parenterală, cu reapariția lor la reluarea progresivă a alimentației orale anterioare.

1 — **Abordarea clinică a noilor născuți cu simptomatologie acută ce poate fi condiționată clinic.** În selecționarea cazurilor cu suspiciune de boală metabolică sînt utile următoarele date clinice :

- *Antecedentele familiale :* consanguinitate, decese anterioare în perioada noanatală, decese ale unor copii de vîrstă mică de sex masculin în ascendența maternă.
- *Istoricul,* în special referitor la circumstanțele care au condus la instalarea simptomatologiei neurologice acute : dezvoltarea rapidă a stării de comă neînsoțită de simptome acidotice se întîlnește în hipoglicemiile neonatale și în hiperamoniemii, hiperpneea acidotică urmată de comă sugerează o acidurie organică, legătura între simptomatologie și alimentație sugerează galactozemia congenitală sau intoleranța ereditară la fructoză.
- *Examenul obiectiv* este indicativ în următoarele situații : — hipotonia extremă, prezentă la naștere, întîlnită în hiperglicinemia non-cetotică ; — paloarea marcată a nou-născutului sugerează posibilitatea unei hipoglicemii sau — mai ales — a unei acidoze lactice ; — hepatomegalia marcată se întîlnește în galactozemia congenitală și intoleranța ereditară la fructoză ; — cataracta (prezentă uneori chiar la vîrsta de 2—3 zile !) este un semn prețios în galactozemia congenitală.

2 — **Explorarea biochimică a cazurilor cu suspiciune de boală metabolică cu manifestări acute în perioada neonatală este înfățișată în ta-**

lismul și favorizează catabolismul (infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale etc.) sau de creșterea aportului dietetic al proteinelor și lipidelor.

De asemenea, în multe din aceste boli se observă efectul de *„protecție intrauterină a fătului“*. În timpul vieții intrauterine fătul este protejat de apariția simptomelor datorate acumulării unui metabolit toxic sau lipsei unuia esențial, deoarece nivelele metabolitului în sîngele fetal sînt echilibrate prin schimburile transplacentare cu sîngele matern, sau deoarece nu este încă expus substraturilor metabolice care declanșează tulburările (de exemplu, în galactozemia congenitală absența lactozei în alimentație).

În consecință, *caracterele care facilitează lămurirea etiologiei metabolice în cazul simptomelor acute prezentate de un nou născut, sugar sau copil sînt:*

- apariția simptomelor după 1—2 zile de viață extrauterină, la un nou născut normal în momentul nașterii ;
- apariția simptomelor la un sugar mic care prezintă un prim episod infecțios intercurent (și îndeosebi de cauză virală, infecțiile virale intercurente avînd o capacitate mai mare de a declanșa perturbări metabolice sistemice decît cele bacteriene !), cu ocazia unei intervenții chirurgicale sau în momentul trecerii de la alimentația naturală la alimentația artificială sau diversificată, sau în condițiile unei diete cu aport proteic mai ridicat ;
- în cazul unui răspuns surprinzător de bun al simptomelor acute la terapia de rehidratare parenterală, cu reapariția lor la reluarea progresivă a alimentației orale anterioare.

1 — **Abordarea clinică a noilor născuți cu simptomatologie acută ce poate fi condiționată clinic.** În selecționarea cazurilor cu suspiciune de boală metabolică sînt utile următoarele date clinice :

- *Antecedentele familiale:* consanguinitate, decese anterioare în perioada noanatală, decese ale unor copii de vîrstă mică de sex masculin în ascendența maternă.
- *Istoricul,* în special referitor la circumstanțele care au condus la instalarea simptomatologiei neurologice acute : dezvoltarea rapidă a stării de comă neînsoțită de simptome acidotice se întîlnește în hipoglicemiile neonatale și în hiperamoniemii, hiperpneea acidotică urmată de comă sugerează o acidurie organică, legătura între simptomatologie și alimentație sugerează galactozemia congenitală sau intoleranța ereditară la fructoză.
- *Examenul obiectiv* este indicativ în următoarele situații : — hipotonia extremă, prezentă la naștere, întîlnită în hiperglicinemia noncetotică ; — paloarea marcată a nou-născutului sugerează posibilitatea unei hipoglicemii sau — mai ales — a unei acidoze lactice ; — hepatomegalia marcată se întîlnește în galactozemia congenitală și intoleranța ereditară la fructoză ; — cataracta (prezentă uneori chiar la vîrsta de 2—3 zile !) este un semn prețios în galactozemia congenitală.

2 — **Explorarea biochimică a cazurilor cu suspiciune de boală metabolică cu manifestări acute în perioada neonatală este înfățișată în ta-**

belul 3.35. De notat că sînt indispensabile, pentru diagnosticul diferențial, și teste biochimice pentru homeostazia hidroelectrolitică, pentru homeostazia glucidică ca și explorări bacteriologice extensive pentru o posibilă cauză infecțioasă a simptomatologiei (septicemia neonatală).

Diagnosticul diferențial față de tulburările metabolice secundare altor afecțiuni neonatale severe poate fi uneori dificil, ca de exemplu :

- acidoza lactică poate fi datorită hipoxiei sau manifestărilor convulsivante severe în perioada neonatală ;

*Tabelul 3.35*

### Explorarea biochimică a cazurilor cu suspiciune de boală metabolică cu manifestări acute
(după D. M. Danks)

*TESTE SCREENING* (se practică în urină)

| *Compusul identificat* | *Testul* |
|---|---|
| Substanțe reducătoare | Clinitest |
| Glucoză | Clinistix, Dextrostix |
| Corpi cetonici | Ketostix |
| Derivații fenil-alaninei | Phenistix |
| Cetoacizii | Testul cu dinitrofenilhidrazină (DNPH) |
| | Cromatografie unidimensională pe hîrtie sau în strat subțire |
| Aminoacizii | Electroforeză sub tensiune înaltă (HVE) pe hîrtie, pH 1,9, colorație cu ninhidrină |
| Compuși cu sulf | Electroforeză sub tensiune înaltă (HVE) pe hîrtie, pH 1,9, colorație iod platinat |
| Acid metilmalonic | Electroforeză sub tensiune înaltă (HVE) pe hîrtie, pH 1,9, colorație „fast blue“ |

*Teste adiționale* (de confirmare)

| | |
|---|---|
| Profilul acizilor tricarboxilici în urină prin cromatografie gazoasă | Indicat în : bolile cu manifestări acute severe, acidoză, simptome neurologice neobișnuite, boală familială sau consanguinitate, miros anormal al corpului sau urinii. |
| Profilul acizilor grași cu lanț scurt de atomi de carbon prin cromatografie sanguină sau urinară | Indicat în : boli acute severe, acidoză metabolică severă |
| Profilul aminoacizilor serici | Indicat în bolile cu manifestări acute, eliminări anormale de aminoacizi în urină, hiperamoniemie |
| Amoniemia | Indicată în : bolile cu manifestări acute, stări comatoase, în special cînd sînt intermitente și legate de un aport proteic crescut al dietei sau catabolism proteic accentuat. |
| Lactacidemia, piruvicemia | Dacă există acidurie lactică sau în prezența unei ataxii cerebeloase recurente sau a unei stări de acidoză recurentă |
| Profilul aminoacizilor în LCR | Indicat în caz de hipotonie extremă și stare de comă asociată sau nu cu hiperglicinurie |

*Notă :* HVE=high voltage electrophoresis.

- sînt descrise hiperamoniemii tranzitorii ale prematurului sau după manevre terapeutice agresive în perioada neonatală ca exsanguinotransfuzia, dializa peritoneală etc.;
- hiperamoniemiile severe pot apare și în unele acidemii organice (de ex. acidemia propionică).

3 — **Abordarea terapeutică a cazurilor de suspiciune de boală metabolică cu manifestări acute în perioada neonatală.** Trebuie subliniat că măsurile terapeutice — unele cu caracter de extremă urgență — trebuie să completeze investigațiile diagnostice. Sînt indicate:

- corectarea acidozei și insuficienței circulatorii periferice;
- asigurarea aportului caloric (prin soluții glucozate) și hidroelectrolitic;
- practicarea exsanguinotransfuziilor pentru îndepărtarea metaboliților anormali acumulați;
- terapia megavitaminică furnizînd cofactori enzimatici (vezi tabelul 3.36).

În cazul în care evoluția cazului este rapid nefavorabilă este indicată *„autopsia biochimică“* (Danks) practicată cît mai precoce după stabilirea decesului, în vederea diagnosticului corect și sfatului genetic. Se prelevează creierul, ficatul, rinichiul și mușchii; fragmente din aceste organe vor fi congelate rapid, în vederea studiilor biochimice și histochimice, alte fragmente vor fi pregătite pentru examenele histologice de rutină și examenul electronomicroscopic.

*Tabelul 3.36*

**Dozele indicate în terapia medicamentoasă**
(după D. M. Danks)

| | |
|---|---|
| Tiamina | 50 mg |
| Riboflavina | 50 mg |
| Biotina | 100 mg |
| Nicotinamidă | 600 mg |
| Piridoxină | 50 mg |
| Vitamină $B_{12}$ | 1 mg |
| Acid folic | 15 mg |
| Acid ascorbic | 3 000 mg |

### 3.4.2.2. BOLILE METABOLICE CARE PRODUC MANIFESTĂRI ACUTE ÎN AFARA PERIOADEI NEONATALE

În suspicionarea unei posibile cauze metabolice a tulburărilor, o valoare deosebită o are recurența acestora și apariția în legătură cu infecțiile intercurente, cu perioadele de limitare a aportului oral sau de aport alimentar crescut al principiilor nutritivi (și, în special de aport proteic crescut). Indicativ este și modul în care copiii mai mari își ajustează spontan alimentația pentru a preveni reapariția simptomelor (de exemplu refuzul zahărului în alimentație sau a fructelor în cazurile de intoleranță ereditară la fructoză!).

Simptomatologia, cauzele și explorarea se suprapun acelora discutate pentru manifestările acute în perioada neonatală. De obicei, la vîrste mai mari pot fi identificate variante minore ale deficitelor enzimatice din ciclul ureei, al acizilor tricarboxilici etc. — sau chiar manifestări minore la heterozigoți (de exemplu, la fetițele heterozigote pentru deficitul de ornitil-carbamil-transferază se pot înregistra vărsături, somnolență și ataxie cu ocazia infecțiilor virale intercurente, iar în sînge se pot depista creșteri concomitente, tranzitorii, ale amoniemiei).

### 3.4.2.3. BOLILE METABOLICE CARE PRODUC MANIFESTĂRI CRONICE ÎN COPILĂRIE

Există un evantai lung al manifestărilor clinice imputabile unor anomalii ereditare de metabolism (tabelul 3.37) care sînt analizate în cele ce urmează.

*Tabelul 3.37*

**Manifestări clinice asociate cu boli genetice de metabolism**

*Semne și simptome comune în bolile metabolice*
- Întîrziere psihică
- Insuficiență în dezvoltare
- Întîrzierea creșterii somatice
- Convulsii

*Semne și simptome cu valoare în diagnostic*
- Miros anormal al urinei și corpului
- Anomalii ale părului
- Anomalii ale tegumentelor
- Anomalii oculare

*Alte semne și simptome cu valoare de diagnostic*
- Episoade comatoase
  - Aminoacidopatii din ciclul ureei
    - ● Aciduria argininsuccinică
    - ● Deficiența în ornitin-transcarbamilază
    - ● Citrulinemie
  - Hiperlizinemia
  - Hiperprolinemia tip B
- Ataxie
  - Aciduria argininsuccinică
  - Deficiența în ornitin transcarbamilază
  - Boala Hartnup
  - Hiperserotoninuria
  - Aciduria formiminglutamică tip B
- Acidocetoza
  - Hiperglicinemia cetotică
  - Acidemia metilmalonică
  - Deficiența în propionil Co. A Carboxilaza
  - Hiperalaninemia

1 — **Întîrzierea mintală (neprogresivă) asociată sau nu cu convulsii recurente.** Prezența acestei simptomatologii impune executarea testelor screening expuse în tabelul 3.35.

În cazul prezenței de cazuri cu afectare similară în familie, examenele trebuie completate cu cromatografia gazoasă a acizilor tricarboxilici în urină. Fluctuația stărilor clinice sau asocierea de semne neurologice anormale face indicația de teste suplimentare, eventual studiul metaboliților anormali sau neurotransmițătorilor în l.c.r.

Prezența unui facies anormal, a unor tegumente groase infiltrate, a părului aspru, a unor deformități minore în flexie la nivelul degetelor sau genunchilor și a hepatosplenomegaliei impune efectuarea de explorări pentru o boală de tezaurizare, și în special cercetarea în urina din 24 de ore a eliminărilor de glicozaminoglicani acizi.

2 — **Prezența de semne sugerînd o boală de tezaurizare.** Acestea pot debuta precoce, îndată după naștere, sau ulterior în cursul copilăriei și constau în :

- prezența de leziuni cerebrale progresive*, fără aspecte specifice sau incluzînd : orbirea, hiperacuzia, tablou de neuropatie periferică sau tulburări ale tonusului muscular ;
- facies dismorfic ;
- hepatosplenomegalie ;
- deformări articulare ;
- modificări oculare (atrofie retiniană, hiperemie maculară, pigmentare) ;
- modificări radiologice scheletice (expansiunea canalului medular, *disostosis multiplex)* ;

---

* Nu toate bolile de tezaurizare afectează creierul, ci pot avea efecte pur somatice (exemplu hipostatura și deformările articulare în nanismul polidistrofic Maroteaux-Lamy).

- vacuolizarea celulelor din sîngele periferic (polimorfonucleare, limfocite, plasmocite).

Prezența semnelor sugerînd o boală de tezaurizare necesită cercetarea eliminării glicozaminoglicanilor acizi în urină, examenul măduvei osoase și puncția biopsie hepatică pentru depistarea celulelor de tezaurizare, practicarea de studii histochimice și țesuturile biopsiate pentru identificarea materialului stocat și cercetări enzimatice specifice pentru activitatea enzimelor lizozomale, practicate — în general — pe leucocitele din sîngele periferic.

De notat că unele tezaurismoze care nu afectează SNC (intelect normal !) au aspecte somatice mai tîrziu, ca, de exemplu, modificările cutanate — angiokeratoamele — și prezența de dureri bizare în boala Fabry, sau tabloul de neuropatie periferică asociat atrofiei cutanate și degenerescenței retiniene din boala Refsum (tezaurizarea de acid fitanic, identificată prin valorile crescute ale acestuia în sîngele periferic).

Cazurile cu tablou clinic sugestiv pentru o boală de tezaurizare, dar cu activitate normală a enzimelor lizozomale și eliminării normale de glicozaminoglicani acizi în urină, necesită investigații suplimentare. Este indicată practicarea biopsiei cutanate și a unei culturi de fibroblaști din piele, examenul electronomicroscopic al țesuturilor pentru depistarea materialului de stocaj în celulele reticuloendoteliale, în celulele țesutului conjunctiv sau în neuroni. În caz că se identifică celule de tezaurizare, sînt necesare examene histochimice și biochimice complexe pentru caracterizarea materialului stocat.

3 — **Copiii cu semne de degenerescență cerebrală progresivă.** În acest grup, șansa de a avea o boală metabolică cu transmisie autosomal recesivă este considerabilă și sînt necesare investigații intensive.

Investigațiile indicate sînt acelea din tabelul 3.35, completate cu studii enzimatice pentru enzime lizozomale și examen microscopic al biopsiei cutanate sau conjunctivale. În vederea stabilirii unui diagnostic retrospectiv prin utilizarea de teste noi, în cazurile în care nu au putut fi lămurite cu mijloacele disponibile, este recomandată recoltarea de probe de sînge și urină și conservate prin congelare la —70°C, ca și stabilirea unei linii celulare fibroblastice și stocarea sa în azot lichid.

În cazurile care decedează, pentru stabilirea unui diagnostic și obținerea de elemente în vederea sfatului genetic este indicată „necropsia biochimică" promptă, cu prelevare de creier, ficat și rinichi stocate la —70°C pentru examene biochimice ulterioare, ca și examenul electromicroscopic al creierului.

4 — **Copiii cu tulburări neurologice persistente sau recurente care nu includ în mod obligatoriu întîrzierea mintală.** Anamneza trebuie să stabilească situațiile care duc la apariția recurențelor manifestărilor neurologice, situații deseori indicative pentru suspiciunea unei erori congenitale de metabolism :

- limitarea aportului caloric sugerează posibilitatea unei hipoglicemii, a unor defecte de sinteză a glicogenului sau de eliberare a glucozei sau a unui deficit al gluconeogenezei ;

- perioada postprandială sugerează existența unei acidoze lactice ;
- alimentația bogată în proteine sau o afecțiune intercurentă ce duce la catabolism crescut al proteinelor poate declanșa apariția simptomelor neurologice în formele ușoare ale hiperamoniemiilor sau acidozelor lactice, nedepistate în perioada neonatală.

O serie de semne neurologice particulare sînt întîlnite cu o frecvență mai mare în anumite boli ereditare de metabolism (exemplu : ataxia cerebeloasă este semnul neurologic cel mai important și constant al acidozelor lactice, asocierea episoadelor de ataxie cerebeloasă cu leziuni cutanate caracteristice sugerează boala Hartnup, dar este întîlnită și în aciduria argininsuccinică, deficiența de ornitin-carbamil transferaza, în hiperlizinemie, hiperprolinemia tip B etc. ; distoniile posturale severe asociate crizelor oculogire sînt semnificative pentru acidemia glutarică ș.a.).

În fine, orice afecțiune neurologică persistentă sau recurentă necesită investigații metabolice extensive (vezi tabelul 3.35).

5 — **Anomalii ale creșterii** (lipsa progresiei ponderale, „failure to thrive"). Sînt întîlnite mai frecvent în bolile ereditare de metabolism caracterizate prin acidoză (acidemiile organice) sau prin prezența episoadelor de deshidratare și a tulburărilor electrolitice (cistinoza, acidozele tubulare renale, defectele de sinteză ale hormonilor corticosuprarenalieni).

Este indicată în toate cazurile executarea cromatografiei aminoacizilor sanguini și urinari* și — după excluderea altor cauze mai frecvente — practicarea cromatografiei gazoase a acizilor tricarboxilici.

6 — **Prezența unor leziuni cutanate cronice cu aspect mai puțin obișnuit.** Ulcerațiile cutanate recurente și limfedemul apar în deficitul de prolidază (confirmat prin evidențierea excreției masive de peptide conținînd prolină în urină).

Hiperkeratoza palmoplantară și keratita pseudoherpetică sînt întîlnite în tirozinemia congenitală, datorită deficitului de tirozinaminotransferază solubilă.

Leziunile cronice cutanate cu aspect caracteristic pot fi observate și în alte boli ereditare de metabolism : ihtioza în boala Refsum, angiokeratoamele în boala Fabry, leziunile pelagroide (alături de ataxia episodică) în boala Hartnup, edemele tranzitorii în „Oasthouse disease" (malabsorbția metioninei) ș.a.

7 — **Prezența unor mirosuri anormale ale urinii sau corpului** (tabelul 3.38).

8 — **Prezența unor anomalii ale părului** (tabelul 3.38).

9 — **Prezența unor elemente patologice la examenul ocular** (tabelul 3.38).

---

* Aminoaciduria generalizată poate ridica suspiciunea unei tubulopatii.

*Tabelul 3.38*

**Caracteristici clinice ale bolilor metabolice. Miros anormal al urinei şi corpului**

| | |
|---|---|
| Sirop de arţar | Leucinoza |
| Dulceag | Malabsorbţia metioninei |
| | Tirozinoză |
| Soarece | Fenilcetonurie |
| Picioare transpirate | Acidemia izovalerică |
| *Anomalii ale părului* | |
| Alb | Albinism, Oasthouse disease |
| Blond | Fenilcetonurie |
| Buclat | Kinky hair disease |
| Friabil | Hemocistinuria |
| | Aciduria argininsuccinică |
| Uscat, sfărîmicios | Argininemia |
| Rar, fin | Hiperlizinemia, Oasthouse disease |
| | Aciduria orotică ereditară |
| *Anomalii ale tegumentelor* | |
| Eczemă | Fenilcetonurie |
| Raş fotosensibil | Boala Hartnup, triptofanuria congenitală |
| Uscate, aspre | Galactozemia, aciduria argininsuccinică |
| Edeme tranzitorii | Oasthouse disease |
| *Anomalii oculare* | |
| Cataractă | Galactozemie, sindrom Lowe |
| Ectopie a cristalinului | Homocistinuria |
| Inel Kayser-Fleischer | Boala Wilson |
| Sclere albastre | Hipofosfatazia, aciduria orotică ereditară |
| Telangiectazii congenitale | Sindromul ataxie-telangiectazie |

### 3.4.3. DIAGNOSTICUL CAZURILOR CU RISC GENETIC CRESCUT (DIAGNOSTICUL PRENATAL ÎN BOLILE EREDITARE DE METABOLISM)

În cazurile în care au avut un copil cu o afecţiune metabolică, există un risc general de 1:4 ca părinţii să aibă un alt copil cu afecţiune metabolică.

Diagnosticul prenatal într-o atare situaţie este — teoretic — posibil în toate cazurile, întrucît celulele amniotice posedă întregul patrimoniu enzimatic, genetic determinat al fătului. În prezent, aplicaţiile metodelor de diagnostic prenatal sînt însă cele mai largi în bolile metabolice determinate prin deficit al enzimelor lizozomale (studiul pe culturi de celule amniotice evidenţiază heteroglicanozele şi unele gangliozidoze).

Practicarea amniocentezei pentru diagnosticul prenatal este, în prezent, indicată în două situaţii :

- cazul unor afecţiuni în prezent incurabile, pentru stabilirea indicaţiei de întrerupere a sarcinii ;
- în bolile în care eficacitatea tratamentului este condiţionată de precocitatea diagnosticului şi instituirii sale, în vederea asigurării unor şanse de evoluţie, cît mai bune pentru copil.

Momentul practicării amniocentezei este situat între săptămîna a 15-a și a 17-a de sarcină. Se indică efectuarea de culturi de celule amniotice și determinări enzimatice „țintite“ în funcție de afecțiunea presupusă.

Tabelele 3.39, 3.40, 3.41, 3.42, 3.43 și 3.44 înfățișează lista bolilor genetice de metabolism în care diagnosticul prenatal este posibil în prezent sau va fi posibil într-o perspectivă apropiată.

*Tabelul 3.39*

**Mucopolizaharidoze**

| *Boala* | *Deficit enzimatic* | *Diagnostic prenatal* |
|---|---|---|
| Tip I (H); boala Hurler | α-L-iduronidaza | realizat |
| Tip I (S): boala Scheie | α-L-iduronidaza | posibil |
| Tip I (H/S): boala Hurler-Scheie | α-L-iduronidaza | posibil |
| Tip II: boala Hunter | iduronilsulfataza | realizat |
| Tip III a: boala Sanfilippo A | heparinsulfamidaza | realizat |
| Tip III b: boala Sanfilippo B | α-L-acetilglucozaminidaza | posibil |
| Tip III c: boala Sanfilippo C | acetil-CoA-α-glucozaminid-N-acetil-transferaza | posibil |
| Tip III d: boala Sanfilippo D | N-acetil-glucozamin-6-fosfat-sulfataza | posibil |
| Tip IV: boala Morquio | N-acetilhexozamin-sulfat-sulfataza | posibil |
| Tip VI: boala Maroteaux-Lamy | arilsulfataza B | realizat |
| Tip VII: deficitul de beta-glucuronidază | beta-glucuronidaza | posibil |
| Tip VIII: deficitul de glucozamin-6-sulfat-sulfatază | glucozamin-6-sulfat-sulfatază | posibil |

*Tabelul 3.40*

**Boli ale metabolismului lipidic**

| *Boala* | *Deficit enzimatic* | *Diagnostic prenatal* |
|---|---|---|
| Gangliozidoza $GM_1$: | | |
| tip I generalizată | β-galactozidaza | realizat |
| tip II juvenilă | β-galactozidaza | realizat |
| Gangliozidoza $GM_2$: | | |
| tip I (Tay-Sachs) | hexozaminidaza A | realizat |
| tip II (Sandhoff) | hexozaminidaza A și B | realizat |
| tip III (forma juvenilă) | hexozaminidaza A (deficit parțial) | posibil |
| Boala Krabbe | galactocerebrozid-β-galactozidaza | realizat |
| Leucodistrofia metacromatică | arisulfataza A | realizat |
| Boala Niemann-Pick (tip A) | sfingomielinaza | realizat |
| Boala Gaucher | β-glucozidază | realizat |
| Mucolipidoza tip 2 | deficite multiple de hidrolaze | realizat |
| Mucolipidoza tip 3 | deficite multiple de hidrolaze | posibil |
| Mucolipidoza tip 4 | gangliozid-sialidază | posibil |
| Boala Wolman | lipaza acidă | realizat |
| Acumularea esterilor de colesterol | lipaza acidă | posibil |
| Boala Fabry | α-galactozidaza A | realizat |
| Boala Farber | ceramidaza | realizat |
| Boala Refsum | α-acid fitanic-hidrolaza | posibil |

*Tabelul 3.41*

**Boli ale metabolismului hidrocarbonatelor**

| *Boala* | *Deficitul enzimatic* | *Diagnostic parental* |
|---|---|---|
| Fucozidoza | α-L-fucozidaza | realizat |
| Manozidoza | α-L-manozidaza | realizat |
| Aspartilglucozaminuria | aspartilglucozaminidaza | posibil |
| Sialidoza | α-neuraminidaza | realizat |
| Galactozemie | | |
| 1. deficit de galactozo-1-P-uridil-transferază | galactozo-1-P-uridil-transferază | realizat |
| 2. deficit de galactokinază | galactokinaza | posibil |
| Glicogenoze | | |
| tip 1 | glucozo-6-fosfataza | posibil |
| tip 2 | α-1-4-glucozidaza | realizat |
| tip 3 | amilo-1-6-glucozidaza | posibil |
| tip 4 | amilo 1,4→1,6 transglucozidaza | posibil |
| tip 9 | fosforilase-kinaza | posibil |
| Deficit de fosfohexo-izomerază | fosfohexoizomeraza | posibil |
| Deficit de piruvat-decarboxilază | piruvatdecarboxilaza | posibil |
| Deficit de piruvat-dehidrogenază | piruvatdehidrogenaza | posibil |
| Deficit de $G_6PD$ | glucozo-6-P-dehidrogenaza | posibil |

*Tabelul 3.42*

**Aminoacidopatii**

| *Boala* | *Deficitul enzimatic* | *Diagnostic parental* |
|---|---|---|
| Aciduria arginin-succinică | argininsuccinaza | realizat |
| Citrulinemia | argininsuccinat-sintetaza | realizat |
| Cistationuria | cistationaza | posibil |
| Histidinemia | histidaza | posibil |
| Homocistinuria | cistation-sintetaza | realizat |
| Hipervalinemia | valintransaminaza | posibil |
| Boala urinilor cu miros de sirop de arţar | | |
| — forma gravă infantilă | decarboxilaza cetoacidă | posibil |
| — forma intermitentă | decarboxilaza cetoacidă | posibil |
| Acidemia metilmalonică | deficitul sintezei de adenoziladoalamină | posibil |
| — insensibilă la vitamina $B_{12}$ | metilmalonil-CoA-mutaza | realizat |
| — sensibilă la vitamina $B_{12}$ | deficienţă parţială de coenzimă | realizat |
| Ornitinemie | ornitincetoacidtransaminaza | posibil |
| Hiperargininemie | arginaza | posibil |
| Deficit de carbamil-fosfat sintetază (CPS) | CPS | posibil |
| Deficit de ornitin-carbamil transferază (OCT) | OCT | posibil |
| Acidemia propionică | propionil-CoA-carboxilaza | realizat |

*Tabelul 3.43*

**Alte boli de metabolism decelabile pe celule amniotice**

| *Boala* | *Deficitul enzimatic* | *Diagnostic prenatal* |
|---|---|---|
| Acatalazemia | cetalaza | posibil |
| Deficitul de adenozindezamidază | adenozindezamidaza | realizat |
| Porfiria eritropoietică congenitală | uroporfirinogen III-cosintetaza | realizat |
| Hipofosfatazemia | fosfataza alcalină | realizat |
| Deficitul de fosfatază acidă | fosfataza acidă lizozomală | realizat |
| Sindromul Lesch-Nyhan | hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza | realizat |
| Aciduria orotică | orotidilpirofosforilaza | posibil |
|  | orotidildecarboxilaza | posibil |
| Deficitul de sulfitoxidază | sulfitoxidaza | posibil |
| Deficitul de glicofosfoizomerază (GPI) | GPI | realizat |

*Tabelul 3.44*

**Diferite alte boli de metabolism în care diagnosticul prenatal a putut fi realizat sau este posibil în perspectivă**

| *Boala* | *Mijloc de diagnostic* | *Diagnostic prenatal* |
|---|---|---|
| $\alpha$-talasemia | deleția de gene structurale ale $\alpha$-globinei | realizat |
| Hemoglobinemia S | „linkaj" cu izoenzime | realizat |
| Hemofilia A | dozaj în sîngele fetal | realizat |
| Cistinoză | acumulare de cistină | realizat |
| Sindromul Menkes | acumulare de cupru | realizat |
| Hipercolesterolemie familială | anomalia supresiei de 3-hidroxilază-3-metil-glutarilcoenzimă | realizat |
| Distrofie musculară | creatinfosfokinaza și mioglobină crescute în serul fetal | realizat |
| Distrofie miotonică | „linkaj" cu caracter secretor în anumite familii | posibil |
| Miopatie prin acumulare de trigliceride | acumulare de acizi grași | posibil |
| Sindrom nefrotic congenital | $\alpha$-fetoproteina crescută în lichidul amniotic | realizat |
| *Xeroderma pigmentosum* | deficit de reparare a ADN | realizat |
| Anemia Fanconi |  | realizat |
| Boala Chediak-Higashi |  | posibil |
| Deficit de $\alpha_1$-antitripsină | dozare în sîngele fetal | posibil |
| Boala Tangier | apoproteina $A_1$ în lichidul amniotic | posibil |
| Sindrome adrenogenitale | 17-OH progesteron în lichidul amniotic | realizat |
| Disgenezie hipofizară | prolactina scăzută în lichidul amniotic | realizat |
| Granulomatoza cronică familială | activitatea oxidantă a fagocitelor fetale | realizat |

## 3.4.4. CONTRIBUȚIA METODELOR DE DIAGNOSTIC AL BOLILOR EREDITARE DE METABOLISM LA CREȘTEREA CUNOȘTINȚELOR DE SPECIALITATE ÎN DOMENIU

Diagnosticarea și studiul extensiv al bolilor ereditare de metabolism au contribuții majore atît la cunoașterea mai aprofundată a metabolismului normal, cît și la posibila depistare a unor anomalii metabolice congenitale încă necunoscute în prezent. Teoretic, orice enzimă este sediul potențial al unei mutații genice și numărul posibil al bolilor de metabolism egalează cel puțin numărul enzimelor interesate în metabolismul intermediar.

Cercetările ulterioare în domeniu trebuie să crească numărul metaboliților anormali care pot fi depistați prin metode simple și economice.

Există în prezent perspective promițătoare pentru aplicarea de noi metode de studiu în bolile metabolice ereditare (completarea biopsiei cerebrale cu metode analitice de determinare a neurotransmițătorilor specifici sau a metaboliților cerebrali, studiile pe regiunile cerebrale afectate etc.). Sînt, de asemenea, în obiectivul cercetătorilor noi metode terapeutice legate de utilizarea agoniștilor sau antagoniștilor neurotransmițătorilor în unele perturbări funcționale neurologice datorate unor boli metabolice ereditare: stricnina în hiperglicinemia noncetotică*, l-DOPA în distonia progresivă ereditară cu fluctuații diurne marcate ș.a.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALECK K. A., SHAPIRO L. J. — Metabolic considerations in the sick neonate. *Pediat. clin. N. Amer.*, 1975, 25, 431.
2. BEUTLER E., BALLADA N. C. — A simple spot screening test for galactosemia, *J. Lab. clin. Med.*, 1966, 68, 137.
3. BUIST R. M. N., JHAVERI M. B. — A guide to screening newborn infants for inborn errors of metabolism, *J. Pediat.*, 1973, 82, 511.
4. CLOW C., SCRIVER L. R., DAVIES E. — Results of mass screening for hiperaminoacidemias in the newborn infant, *Amer. J. Dis. Child.*, 1969, 117, 48.
5. DANKS D. M. — Plan of management for newborn babies in whom metabolic disease is anticipated or suspected. *Clinics in Perinatology*, 1976, 3, 251.
6. DANKS D. M. — "Acute neonatal ilness in inborn errors of metabolism", p. 697—706, în "Paediatric emergencies" edited by J. A. Black, Butterworths, London. Boston, Sydney, Wellington, Durban, Toronto, 1979.
7. DANKS D. M. — Diagnosis of metabolic diseases after birth: neonatal screening and the investigation of symptomatic patients of babies at genetic risk. În: David Hull (editor) "Recent Advances in Paediatrics", p. 50—69. Churchill Livingstone, Edinburgh-London-Melbourne and New York, 1981.
8. FIRGAIRGA F. A., COTTON R. G. H., DANKS D. M. — Dihydropteridine reductase deficiency diagnosis by assays on peripheral blood-cells, *Lancet*, 1979, 2. 1960.
9. FREDRICKSON D. S., LEWY R. I., LESS R. S. — Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders, *New Engl. J. Med.*, 1967, 276, 34, 48, 94, 215, 273.

---

* Glicina în exces are efecte inhibitorii asupra motoneuronilor.

10. GEHLER J. — Phänotyp bei Heteroglykannen und Sphingolipidosen, *Mschr. Khk.*, 1981, 129, 610.
11. GUTHRIE R., SUSI A. — A simple phenylalanine method for detecting phenyl-ketonuria in large population of newborn infants, *Pediatrics*, 1963, 32, 338.
12. JANEWAY A. CH. — Screening for inherited disease, *New Engl. J. Med.*, 1971, 284, 787.
13. LEVY H., MADIGAN P. M., SHIH V. E. — Massachusetts metabolic disease screening programme. Techniques and results of urine screening. *Pediatrics*, 1972, 49, 825.
14. LEVY H., SHIH V. E., MADIGAN P. M. — Routine newborn screening for histidinemia : clinical and biochemical results, *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 1 214.
15. * * * — Nomenclature of glucose-6-phosphate dedydrogenase in man, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1967, 36, 319.
16. LUBIN B. H., OSKI F. A. — An evaluation of screening procedures for red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the newborn infant, *J. Pediat.*, 1967, 70, 788.
17. POPESCU V., ARION C. — Screening-ul în practica pediatrică, *Pediatria (Buc.)*, 1978, 27, 97.
18. POPESCU V., DRAGOMIR C., ARION C. — Curs de Pediatrie. Boli de metabolism, Litografia I.M.F., Bucureşti, 1982, p. 7—29.
19. ROSENBERG L. E. — "Overview of inherited metabolic diseases", p. 445—461, în : "Harrison's Principles of Internal Medicine", ed. a 9-a, sub red. K. J. Isselbacher şi colab., McGraw-Hill International Book Co., 1980.
20. SCRIVER C. R., LABERGE C., CLOW C. L. — Genetic screening and allied services : structure, process and objective. În : Raine D. N. (ed.) Medico-social management of inherited metabolic disease. M.T.P. Press, Lancaster, 1977, ch. 2, p. 21—44.
21. SLACK J. — Risks of ischemic heart disease in familial hyperlipoproteinemic states, *Lancet*, 1969, 2, 1 380.
22. STANBURY J. B., MYNGAARDEN J. B., FREDRICKSON D. S. — The metabolic basis of inherited disease, 4th ed., McGraw-Hill, New York, 1978.
23. SVEGER T. — Alfa$_1$-antitrysin deficiency in early childhood, *Pediatrics*, 1978, 62, 22.
24. WILCKEN B., SMITH A., GAHA T. J., MC LEAVY A. C., BROWN D. A. — Screening for metabolic disease in New South Wales, *Medical Journal of Australia*, 1973, 1, 1 129.
25. * * * — American Academy of pediatrics, Commitee on the handicapped child : Phenyl ketonuria and phenyl-alaninemias of infancy, *Pediatrics*, 1972, 49, 628.

## 3.5. TULBURĂRI EREDITARE ALE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR

Existenţa unei aminoacidopatii trebuie pusă în discuţie în principal în prezenţa a trei tablouri clinice : hipotrofia staturo-ponderală, litiaza urinară metabolitică şi mai ales întîrzierea psihică, cu sau fără tulburări neurologice.

Diagnosticul se confirmă prin următoarele categorii principale de argumente :

— anamneza şi ancheta familială, ce pot evidenţia distribuţia intrafamilială a bolii, sugerînd transmisie ereditară ;

— examenul clinic care evidenţiază în cele mai multe cazuri o simptomatologie precisă, uneori caracteristică ;

— datele de laborator : examene de urină, sînge, LCR, scaun, cu practicarea unor determinări cantitative (sau calitative) ale aminoacizilor prin electroforeză și cromatografie, precum și studiul activității unor enzime specifice, în funcție de boala presupusă.

## 3.5.1. TULBURĂRILE METABOLISMULUI FENILALANINEI. FENILCETONURIA ȘI HIPERFENILALANINEMIILE

### 3.5.1.1. FENILCETONURIA (PHENYLKETONURIA, PKU, OLIGOFRENIA FENILPIRUVICĂ, BOALA FÖLLING)

Boala a fost mult timp considerată ca o afecțiune distinctă, bine definită clinic, biologic și genetic. Datele actuale situează fenilcetonuria (PU) în cadrul larg al hiperfenilalaninemiilor în care PKU nu reprezintă decît forma tipică de boală (forma clasică), alături de alte hiperfenilalaninemii, a căror recunoaștere recentă o datorăm în special examenelor *screening* la scară mare, practicate pentru detectarea PKU încă din perioada neonatală.

Fenilcetonuria a fost descrisă în 1934 de către Fölling sub numele de oligofrenie fenilpiruvică și a reprezentat mult timp o boală incurabilă. Două evenimente au schimbat însă radical aspectul problemei în ultimele decenii : introducerea regimurilor sărace în fenilalanină și depistarea precoce a bolii prin teste *screening* în perioada neonatală, practicate la scară națională sau pe zone geografice.

*Aspecte genetice.* Transmisia bolii (deficitului de fanilalanin-hidroxilază) este autosomal recesivă (argumente : consanguinitate frecvent regăsită, frecvență multiplă în aceeași fratrie, repartiție egală între sexe). Boala clinic manifestă apare la homozigoți. Heterozigoții pot fi detectați prin prezența unor concentrații plasmatice crescute de fenilalanină și tirozină după probe de încărcare orală (curbele normale de toleranță nu exclud însă heterozigotismul).

*Frecvența bolii* este global apreciată (în întreaga lume) la 1/10 000 cu variații largi însă de la o țară la alta.

*Date biochimice.* Fenilalanina este normal convertită în tirozină prin intermediul fenilalaninhidroxilazei (enzima deficientă în PKU) (fig. 3.11). Fenilalaninhidroxilaza este compusă dintr-o fracțiune labilă de origine hepatică (absentă în PKU) și o fracțiune stabilă, larg distribuită în organism.

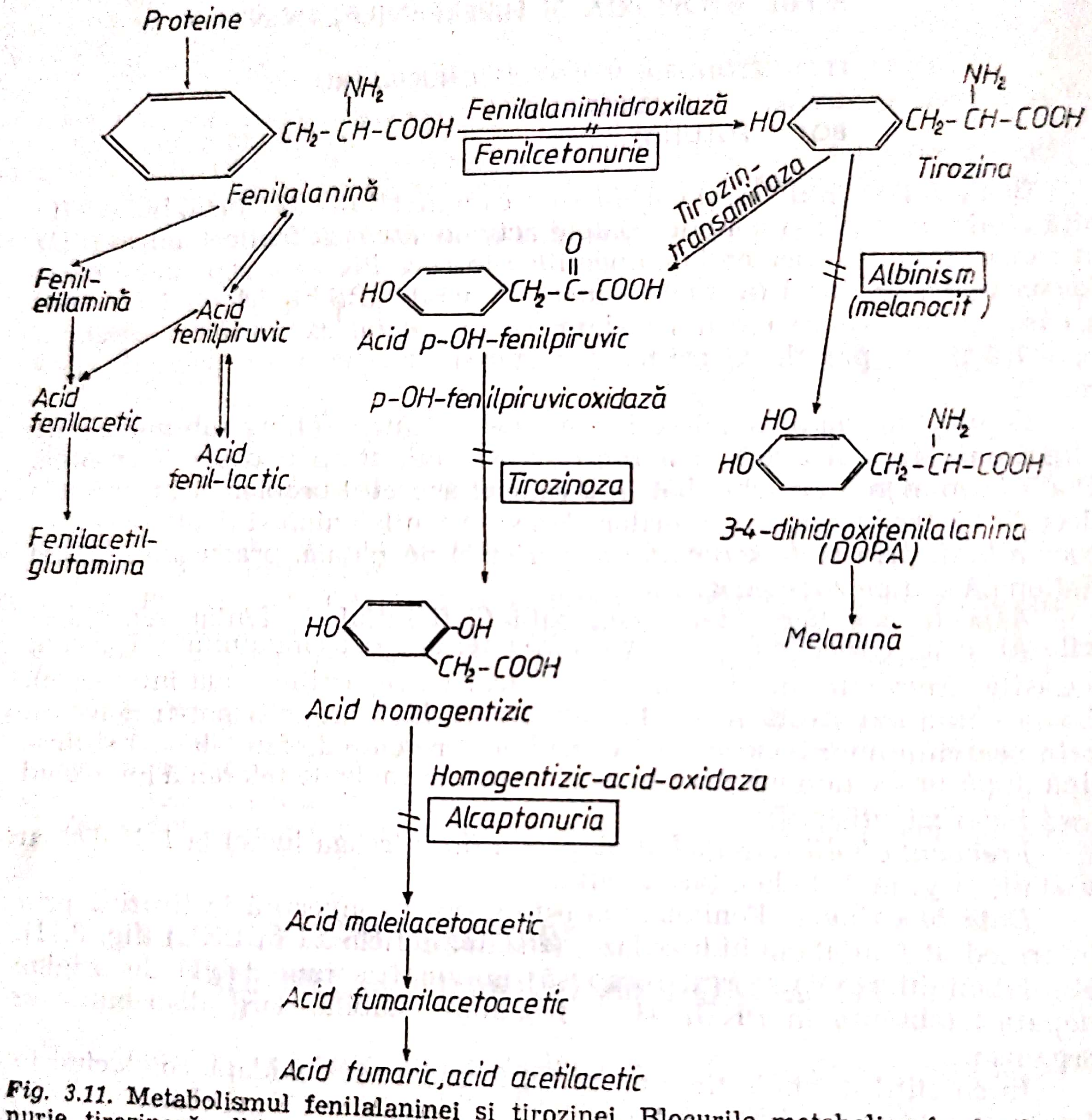
În condiții normale tirozina astfel formată este oxidată, conducînd în final la acetoacetat și fumarat, care sînt convertiți în $CO_2$ și $H_2O$.

În prezența blocului enzimatic (deficit de fenilalanin-hidroxilază) tirozina devine un aminoacid esențial, iar fenilalanina este metabolizată pe o cale derivativă : este convertită prin transaminare în acid fenilpiruvic care este apoi fie redus la acid fenil-lactic, fie decarboxilat la acid fenilacetic, care apoi poate fi conjugat la fenilacetil-glutamină.

Conversia la acid O-hidroxifenilacetic urmează probabil formării de O-tirozină. În PKU, fenilalanina și cataboliții acesteia se acumulează în lichidele organismului în concentrații anormale, deși prin ei înșiși ei nu reprezintă produși anormali.

Concentrațiile plasmatice de fenilalanină ating în PKU valori cuprinse între 6 și 80 mg/100 ml (valoare normală : în medie 1 mg/100 ml). Cei mai mulți dintre copiii cu PKU au concentrații de fenilalanină de peste 30 mg/100 ml.

Eliminarea urinară de fenilalanină este direct proporțională cu concentrațiile sale plasmatice.



Proteine
NH2
CH2-CH-COOH
Fenilalaninhidroxilază
Fenilcetonurie
HO
NH2
CH2-CH-COOH
Tirozina
Fenilalanină
Tirozin-transaminaza
Fenil-etilamină
Acid fenilpiruvic
O
HO
CH2-C-COOH
Acid p-OH-fenilpiruvic
Albinism
(melanocit)
Acid fenilacetic
p-OH-fenilpiruvicoxidază
Acid fenil-lactic
HO
NH2
HO
CH2-CH-COOH
Tirozinoza
3-4-dihidroxifenilalanina
(DOPA)
Fenilacetil-glutamina
HO
OH
CH2-COOH
Melanină
Acid homogentizic
Homogentizic-acid-oxidaza
Alcaptonuria
Acid maleilacetoacetic
Acid fumarilacetoacetic
Acid fumaric, acid acetilacetic

**Fig. 3.11.** Metabolismul fenilalaninei și tirozinei. Blocurile metabolice în fenilcetonurie, tirozinoză, albinism, alcaptonurie. Calea metabolică derivativă a fenilalaninei în fenilcetonurie.

Acumularea de fenilalanină, ca și cataboliților săi în concentrații anormale determină un număr de efecte secundare :

— inhibiția tirozinazei de către fenilalanină determină depigmentare ;

— inhibiția 5-hidroxitriptofan-decarboxilazei de către acizii fenil-piruvic, fenil-lactic și fenil-acetic determină scăderea sintezei de 5-hidroxitriptamină (serotonină) ;

— inhibiția dopamin-decarboxilazei conduce la scăderea sintezei de adrenalină, N-adrenalină și dopamină ;

— inhibiția glutamic-decarboxilazei cerebrale prin acumularea anormală de fenilalanină și cataboliți determină scăderea sintezei de acid gama-aminobutiric.

*Tablou clinic. Oligofrenia* este semnul clasic și cel mai important al bolii. Ea devine însă clinic aparentă după cîteva luni de viață (al 2-lea semestru) și are evoluție progresivă, severitatea acesteia, chiar pentru boala netratată, fiind însă variată : 65% dintre bolnavi au QI sub 20, 30% între 20 și 50, iar 2—3% sub 60. Studiile histologice evidențiază absența mielinizării SNC, similar aspectului din leucodistrofia Schilder. Există argumente că absența sau întîrzierea mielinizării constituie consecința inhibiției realizate de însăși anomaliile biochimice ale bolii, manifestările fiind cele ale unei „intoxicații metabolice". Acest concept este susținut de observațiile în care copiii născuți din mame cu fenilcetonurie prezentau retardare psihică, cu substrat lezional constituit încă din viața intrauterină, de o severitate mai mare decît a însăși mamei bolnave, deși mama este o homozigotă, iar copilul heterozigot. Astfel de cazuri de copii indemni de boală, născuți din mame cu PKU, sînt cunoscute sub numele de embriofetopatie hiperfenilalaninemică, tradusă prin malformații diverse (osoase, cardiace, oculare), întîrziere de creștere intrauterină, microcefalie și ulterior retardare psihică reziduală. Rolul hiperfenilalaninemiei materne în alterarea embriogenezei cu realizarea de alterări neurochimice cerebrale la copil este cert și impune supunerea oricărei gravide cu PKU la un regim sărac în fenil-alanină pe toată durata sarcinii.

*Manifestările neurologice* sint frecvent asociate (aproximativ 1/3 din cazuri), însă variabile ca tip : spasticitate, microcefalie, hiperreflexie osteotendinoasă, convulsii (25% din cazuri) de tip *grand mal*, spasme în flexie, *petit mal* variant. Apar de asemenea mișcări coreoatetozice, distonie musculară, mersul este lent și cu pași mici, alteori imposibil, limbajul se instalează tardiv și rămîne inferior vîrstei. Anomaliile EEG sînt prezente în 80% din cazuri : aspect disritmic, uneori hipsaritmie (fig. 3.12) sau aspect de *petit mal* variant (fig. 3.13). Examenul fundului de ochi este de obicei normal. Pneumoencefalograma poate evidenția atrofie corticală.

*Tulburările de comportament* constau în hiperactivitate, mișcări rotatorii ritmice, tremor al mîinilor, mișcări stereotipice de balansare, manierism, catatonie, ecopraxie, ecolalie, opoziționism, tendințe autiste. Tulburările de comportament sînt foarte frecvente, chiar la bolnavii cu QI puțin diminuat și amplifică mult consecințele oligofreniei sub aspectul inserției familiale și sociale, precum și a tentativelor educative.

*Semnele somatice.* Bolnavii cu fenilcetonurie sînt în 90% din cazuri blonzi, cu ochii albaștri și tegumente deschise la culoare*. Părul se decolorează progresiv după naștere și, fapt interesant, se recolorează sub regimuri sărace în fenilalanină. Frecvent (25% din cazuri) coexistă o dermatoză descuamativă a feței și membrelor. Întîrzierea staturoponderală este inconstant întîlnită. Alte manifestări posibile constau în picior plat, sindactilie, epicantus, microcefalie, diastemă largă a incisivilor frontali ş.a. Lenjeria, urinile şi ulterior copilul însuşi prezintă un miros particular care atrage atenţia asupra bolii şi care a fost comparat cu mirosul de şoarece, mirosul de vulpe sau mirosul de mucegai de hambar.

---

* Aceste elemente constituie fenotipul clasic în PKU. Excepțiile sînt însă posibile, iar boala nu are o distribuție rasială preferențială, fiind în egală măsură cunoscută și la indivizi pigmentați natural, inclusiv subiecții de culoare, caz în care nu apar fenomene de depigmentare.

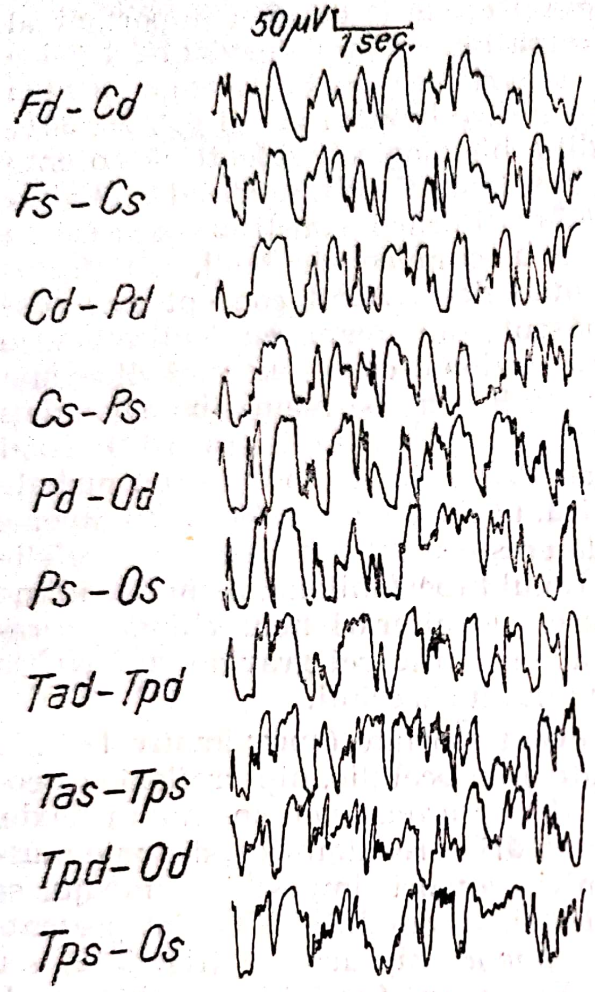


*Fig. 3.12.* EEG. Aspect de hipsaritmie.

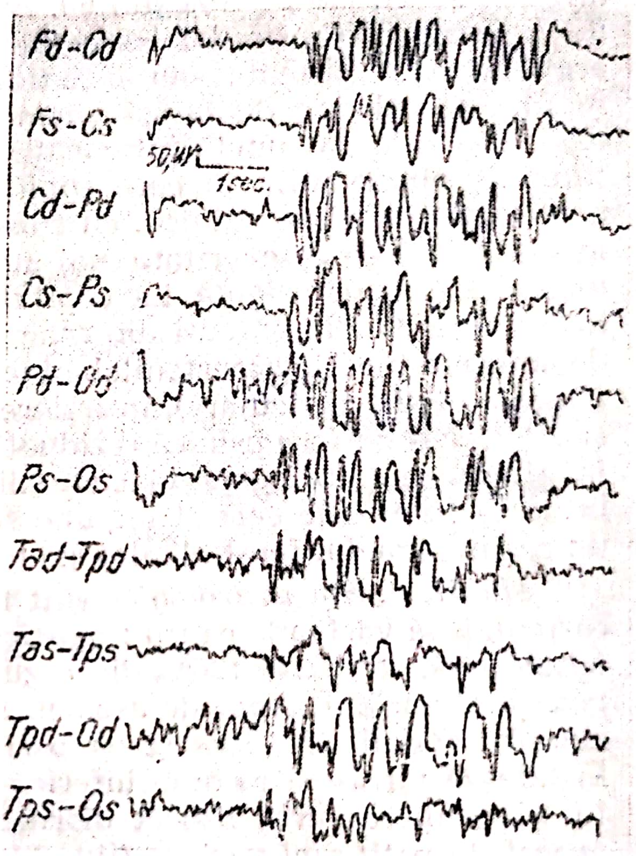


*Fig. 3.13.* EEG. Petit mal variant.

*Manifestări neonatale.* Deşi în mod obişnuit debutul clinic aparent al bolii se produce după un interval liber de cîteva luni după naştere, un număr dintre nou-născuţii cu PKU pot prezenta iratabilitate, *rash* eczematoid, dar mai ales vărsături frecvente, ce pot conduce la deshidratare acută, ridicînd suspiciunea de stenoză hipertrofică de pilor.

*Studiul radiologic.* Radiografia de craniu poate evidenţia microcefalia, iar pneumoencefalografia arată uneori aspecte de atrofie corticală (fig. 3.14 a şi b). La nivelul oaselor lungi se remarcă o oarecare întîrziere a creşterii, dar mai ales anomalii metafizare la nivelul extremităţilor distale ale oaselor antebraţului (aspect de cupă, cu prezenţa de spiculi osoşi).

*Explorare biologică.* Determinările unor concentraţii anormale de fenilalanină sau derivaţi se fac în sînge şi urină. Întrucît tratamentul trebuie instituit precoce, înainte ca sistemul nervos să fi suferit leziuni ireversibile, diagnosticul în perioada neonatală devine imperativ.

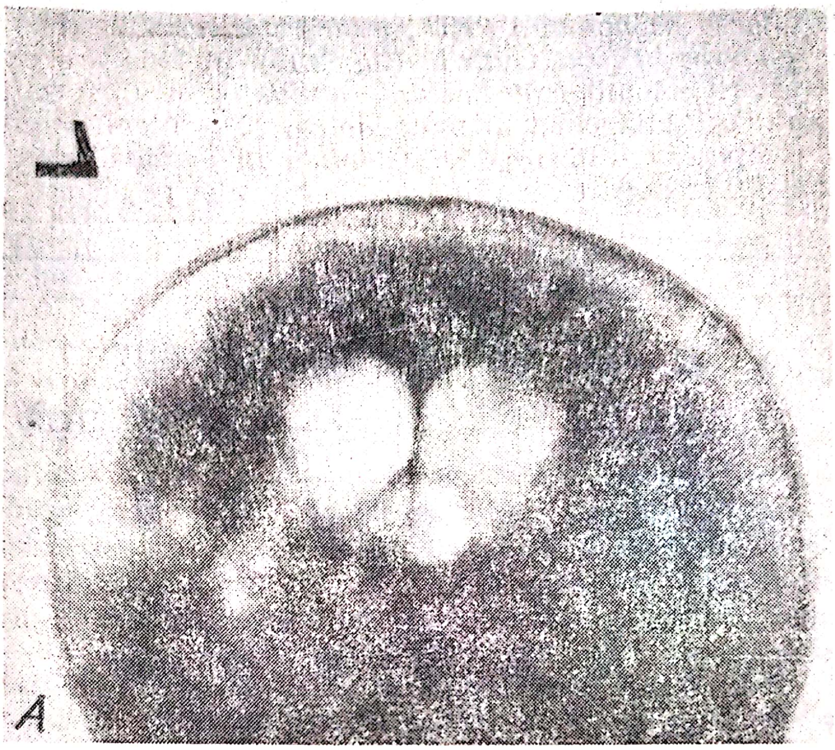


*Fig. 3.14 a.* PEG — Proiecție A. P. Atrofie cortico-subcorticală.

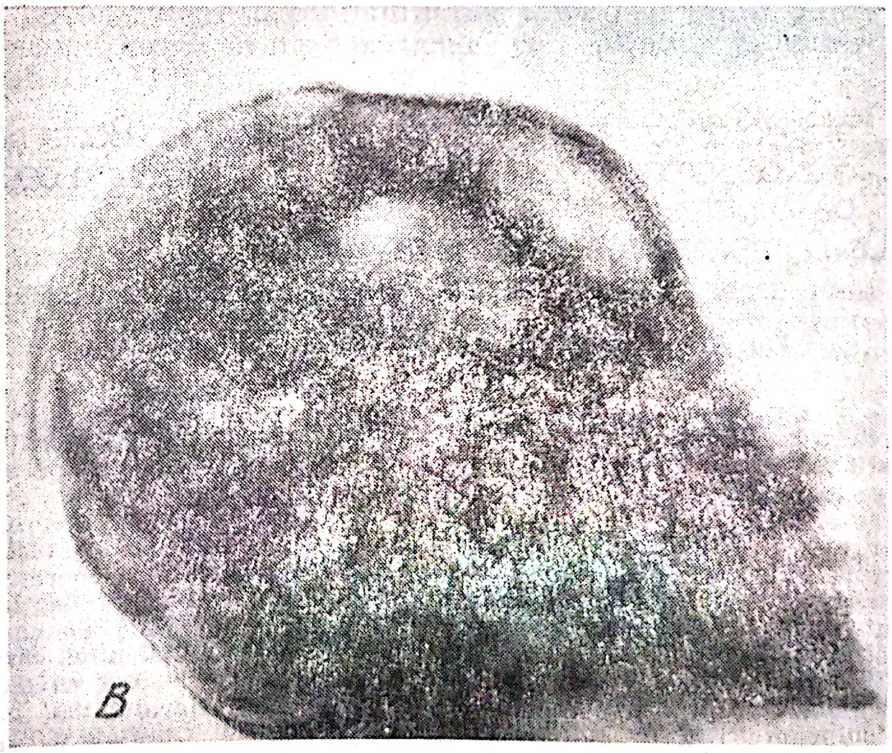
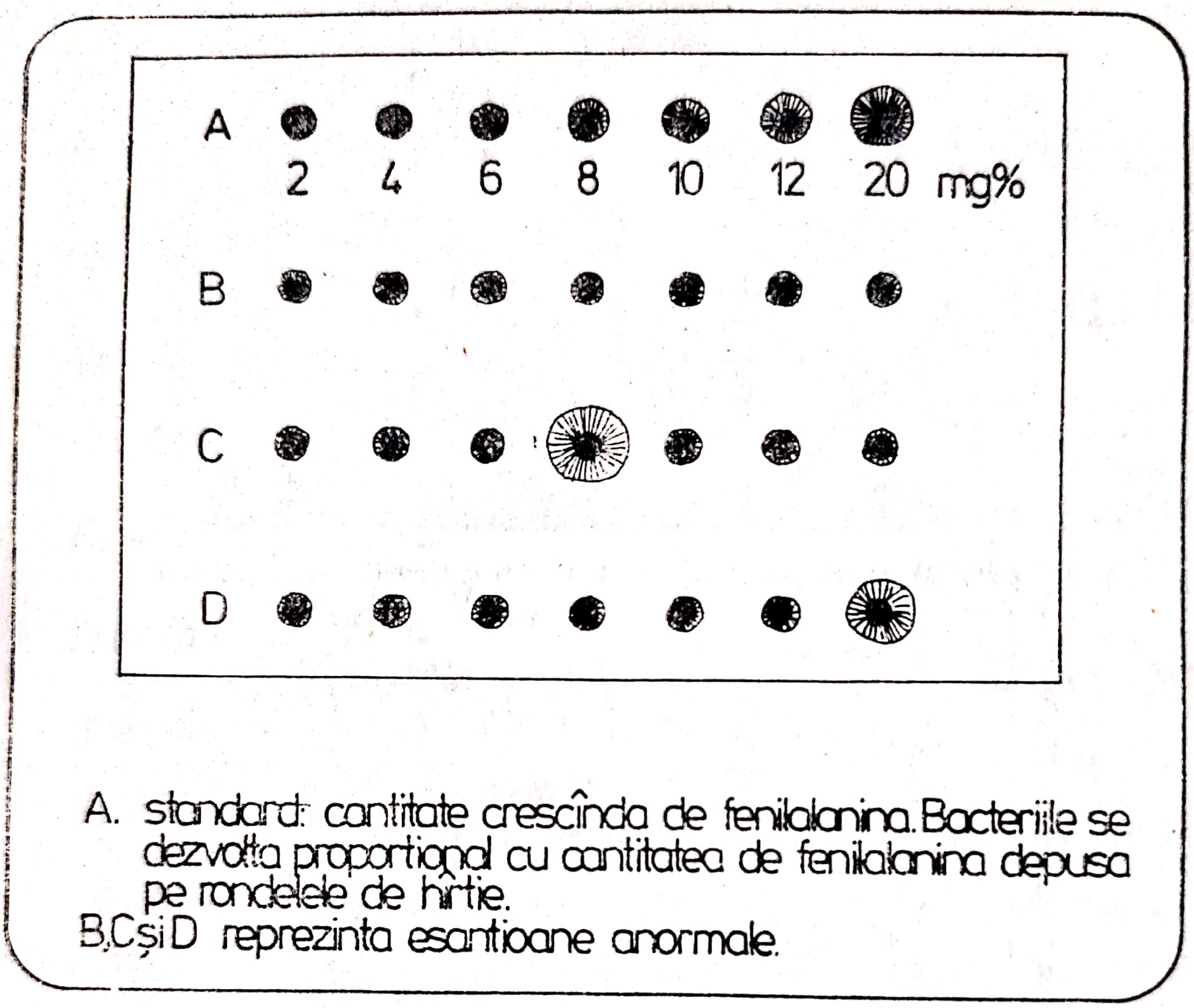


*Fig. 3.14 b.* PEG — Proiecție de profil. Atrofie cortico-subcorticală. Microcefalie.

1) *Depistarea neonatală a PKU ; interpretarea rezultatelor. a — Determinări sanguine. Testul Guthrie* (fig. 3.15). Metoda are ca principiu inhibiţia creşterii coloniilor de *Bacillus subtilis* pe medii specifice în care s-a încorporat un antagonist al fenilalaninei (2-β-thienilalanină) şi care împiedică competitiv utilizarea fenilalaninei în metabolismul bacterian, conducînd astfel la stoparea multiplicării germenilor pe mediu.



A. standard: cantitate crescînda de fenilalanina. Bacteriile se dezvolta proportional cu cantitatea de fenilalanina depusa pe rondelele de hirtie.
B,C şi D reprezinta esantioane anormale.

*Fig. 3.15.* Reprezentarea schematică a testului Guthrie.

Dacă pe un astfel de mediu se plasează rondele de hîrtie de filtru, impregnate cu cîteva picături de sînge prelevate de la un bolnav cu PKU (conţinînd deci concentraţii ridicate de fenilalanină), în jurul rondelelor de hîrtie vor apărea colonii de germeni distribuite circular în jurul acesteia. Diametrele ariilor circulare de creştere a coloniilor din jurul rondelelor de hîrtie vor fi direct proporţionale cu concentraţia de fenilalanină din eşantionul de sînge absorbit pe hîrtia de filtru. Utilizînd pe acelaşi mediu rondelele de hîrtie impregnate cu concentraţii prestabilite de fenilalanină (2 mg%, 4 mg%, 6 mg%, 8 mg%, 10 mg%, 12 mg%, 20 mg%) se vor putea compara diametrele de creştere ale coloniilor faţă de cazul testat. Se vor reţine ca semnificative valorile de peste 4 mg% fenilalanină, cazurile respective fiind provizoriu încadrate ca hiperfenilalaninemii, urmînd ca diagnosticul de fenilcetonurie ca atare (aceasta din urmă aparţinînd cadrului mai larg al hiperfenilalaninemiilor) să fie confirmat ulterior prin teste cantitative: spectrofluorimetria fenilalaninei şi tirozinei, cromatografia cantitativă a aminoacizilor sanguini şi urinari sau prin evidenţierea hepatică a deficitului de fenilalaninhidroxilază.

Extinderea practicării testului Guthrie la nou-născut, la scară națională în unele țări, pe arii geografice („stații pilot") în altele, a permis (deși testul nu este patognomonic pentru PKU) depistarea precoce a cazurilor de fenilcetonurie, ceea ce sub aspect practic constituie un imperativ întrucît evitarea întregului complex lezional al bolii și în special a retardării psihice este condiționată strict de instituirea regimurilor sărace în fenilalanină încă din prima lună de viață. În plus, generalizarea practicării testului Guthrie la nou-născut a permis identificarea unor entități diferite, unele încă insuficient precizate, constituind grupul larg al hiperfenilalaninemiilor, ce va fi discutat ulterior. Pentru obținerea de rezultate valabile, prelevarea de sînge pentru testul Guthrie trebuie făcută nu mai înainte de a 5-a zi de viață la nou-născutul la termen și de sfîrșitul celei de a 2-a săptămîni de viață la prematur. Dacă nou-născutului i s-a făcut exsanguinotransfuzie, prelevarea de sînge pentru testul Guthrie se va face după cel puțin 4 zile de la aceasta. Nerespectarea acestor precauții va conduce la obținerea de rezultate fals-negative (concentrațiile sanguine de fenilalanină cresc lent după naștere sau după exsanguinotransfuzie).

• *Determinările cantitative* de fenilalanină în sînge, prin spectrofluorimetrie și/sau cromatografia aminoacizilor sanguini, trebuie să urmeze logic oricărui test Guthrie pozitiv (peste 4 mg% la determinările semicantitative prin comparație cu standardele), în vederea confirmării diagnosticului de PKU. În mod caracteristic în fenilcetonurie concentrațiile sanguine de fenilalanină depășesc 20 mg/100 ml, fiind atinse spre sfîrșitul primei săptămîni de viață. În ceea ce privește cromatografia aminoacizilor plasmatici, în afara valorii sale directe de diagnostic (evidențierea nivelurilor anormal crescute ale fenilalaninei), aceasta arată o tendință de diminuare a concentrațiilor celor mai mulți dintre aminoacizi (pentru triozină în mod particular concentrațiile sanguine în PKU sînt de sub 5 mg/100 ml).

*Interpretarea rezultatelor.* • *Hiperfenilalaninemia neonatală însoțită de hipertirozinemie* traduce o imaturitate tranzitorie enzimatică. Frecvența acestei situații este la nou-născut de 1/300 și este respectiv de 30—40 de ori mai mare decît frecvența PKU. Repetarea ulterioară a determinării după administrare de vitamină C (cofactor al enzimei tranzitor deficiente) va evidenția revenirea la normal a concentrațiilor acestor aminoacizi în intervale de ordinul zilelor (maximum săptămînilor). Benignitatea acestei imaturități enzimatice tranzitorii este în prezent discutată, sub aspectul dezvoltării psihomotorii ulterioare.

• *O hiperfenilalaninemie izolată* fără hipertirozinemie) obligă la internarea imediată a copilului în vederea confirmării diagnosticului și instituirii cît mai precoce a tratamentului. Concentrațiile sanguine de fenilalanină de peste 20 mg/100 ml vor trebui considerate foarte probabil cazuri de PKU, urmărirea ulterioară în spital fiind obligatorie, sub tratament specific. La concentrații sanguine de fenilalanină cuprinse între 4 și 20 mg/100 ml, se impune așteptarea temporară și efectuarea unui nou control, care poate plasa copilul în una din următoarele trei situații : fie concentrația depășește 20 mg/100 ml, caz în care este vorba de o PKU tipică ; fie scade sub 4 mg/100 ml, ceea ce semnifică normalitatea ; fie în sfîrșit, nivelurile se mențin în continuare între 4 și 20 mg/100 ml.

În acest din urmă caz se impune un al treilea control care din nou poate plasa copilul în una din cele trei situații precedente (PKU tipică, cu concentrații de fenilalanină de peste 20 mg/100 ml, copil normal cu concentrații care scad sub 4 mg/100 ml sau persistența acelorași niveluri cuprinse între 4 și 20 mg/100 ml, care va fi etichetată ca hiperfenilalaninemie și studiată în continuare în vederea încadrării exacte.

b. *Determinarea în urină a acidului fenil-piruvic (testul Fölling).* În mod caracteristic în urina bolnavilor cu PKU se elimină permanent cantități importante de fenilalanină și de metaboliți ai fenilalaninei : acid fenilpiruvic, ortohidroxifenilacetic, fenillactic. Excreția urinară apare la concentrații sanguine de fenilalanină de peste 15 mg/100 ml pentru acidul fenilpiruvic și de peste 7—9 mg/100 ml pentru acidul ortohidroxifenilacetic. Cum însă creșterea nivelurilor sanguine de fenilalanină se face progresiv în decurs de zile, reacțiile urinare pentru detectarea catabolițilot săi rămîn negative în primele zile sau chiar săptămîni de viață. Pozitivarea reacțiilor urinare poate fi întîrziată de asemenea și datorită unei imaturități enzimatice tranzitorii interesînd fenilalanin-transaminaza. Rezultă deci că aceste reacții calitative nu pot fi recomandate în depistarea precoce a bolii, ele devenind pozitive în general după 2 săptămîni de viață. În mod obișnuit se utilizează testul Fölling. Testul pozitiv se traduce prin virajul de culoare în verde *(vert bouteille)* la punerea în contact a 1—2 ml urină proaspătă, cu reactivul Fölling ($FeCl_3$, soluție 10%), adăugat picătură cu picătură. Există un număr de situații care pot falsifica rezultatele testului Fölling : alcaptonuria, tirozinoza, histidinemia, leucinoza, cetonuria, administrarea de salicilați, fenotiazine, izoniazidă (fenotiazinele și izoniazida dau reacții fals pozitive ; salicilații și corpii cetonici dau o culoare roșie care poate masca astfel un test pozitiv pentru fenilcetonurie). Testul cu Phenistix (hîrtie indicator) se bazează pe același principiu și dă o reacție de culoare identică după introducerea sa în urină. Prin simplitatea lor aceste reacții de culoare sînt foarte comode ca teste *screening* în PKU, însă după perioada neonatală. Probele de încărcare cu L-fenilalanină sînt de mică valoare în PKU. Acestea vor evidenția creșterea considerabilă a nivelului sanguin de fenilalanină care nu revine la nivelurile inițiale decît după 36—48 de ore, tirozinemia menținîndu-se nemodificată, în timp ce modificările urinare sînt majorate.

c. *Studiul enzimologic.* În condiții ideale de explorare, argumentul ultim de diagnostic în PKU trebuie să rezide în evidențierea deficitului de fenilalanin-hidroxilază hepatică. Studiul activității enzimatice a pus în evidență un fapt încă neexplicat pînă în prezent și anume : la deficite enzimatice de severitate egală, unii dintre copii chiar netratați păstrează în mod paradoxal o inteligență cvasi-normală. Cauza acestei heterogenități clinice a bolii la deficite enzimatice egale rămîne de precizat. În plus, studiul activității enzimatice are avantajul de a permite identificarea deficitelor parțiale de fenilalaninhidroxilază, dar mai ales a unei alte deficiențe enzimatice hepatice (deficitul de dihidropteridin-reductază) care deși descrisă în grupul heperfenilalaninemiilor, realizează din punct de vedere clinic un tablou de fenilcetonurie severă, în mod caracteristic insensibilă la regimuri sărace în fenilalanină.

### 3.5.1.2. ALTE TIPURI DE HIPERFENILALANINEMII ÎN AFARA FENILCETONURIEI

1) **Imaturitatea de fenilalanin-hidroxilază.** Întîrzierea maturării în activitatea fenilalanin-hidroxilazei este considerată a explica unele dintre cazurile de nou-născuți cu test Guthrie pozitiv și creșteri moderate și tranzitorii ale fenilalaninei sanguine, cu tirozinemie normală.

2) **Deficitul parțial de fenilalanin-hidroxilază.** Spre deosebire de fenilcetonuria clasică, în care blocul enzimatic este complet, în aceste forme activitatea enzimatică este deficitară în grade variabile de la caz la caz, între 4 și 30% din activitatea normală (în medie 10%). Mecanismul însuși al deficitului parțial de fenilalaninhidroxilază este diferit de cel al fenilcetonuriei clasice, constînd în prezența proteinei enzimatice, care însă datorită structurii sale anormale își diminuă activitatea sau afinitatea sa pentru cofactor. Transmisia bolii se face de asemenea recesiv autosomal, frecvența globală fiind de 1/13 000 (apropiată de cea a fenilcetonuriei tipice).

Clinicobiologic se realizează un tablou de fenilcetonurie atipică. Dezvoltarea intelectuală în această formă poate fi normală sau subnormală. Studiile retrospective ale cazurilor de fenilcetonurie cu QI ridicat au evidențiat o netă predominanță a formelor atipice, fără ca aceasta însă să constituie regula. În plus, se constată pentru această formă o predominanță pentru sexul masculin și o distribuție geografică care interesează bazinul mediteranean în special. Sub aspect biologic, ascensiunea fenilalaninemiei postnatal se face mai lent, fapt ce explică imposibilitatea frecventă de depistaj neonatal. Concentrațiile finale de fenilalanină sanguină se stabilesc la valori cuprinse obișnuit între 15 și 20 mg/100 ml. Ca urmare excreția de metaboliți urinari poate fi absentă, discretă sau intermitentă. Tirozinemia este normală. La proba de încărcare cu fenilalanină se constată creșteri de concentrație sanguină mai puțin importante, cu revenire mai rapidă la valorile inițiale, comparativ cu fenilcetonuria clasică. În plus, în cursul probelor de încărcare, tirozinemia crește moderat, evocînd blocajul enzimatic incomplet, în timp ce în urină crește eliminarea de metaboliți, ceea ce traduce deficitul izolat de fenilalaninhidroxilază cu activitate normală a fenilalanintransaminazei.

3) **Forma de deficit de fenilalanin-hidroxilază indusă prin substrat** (inhibiția prin substrat a enzimei). În aceste cazuri, în cursul probelor de încărcare cu fenilalanină se constată reducerea ritmului de metabolizare a fenilalaninei proporțională cu creșterea concentrațiilor sale în sînge. Se presupune că ar fi vorba de o enzimă structural anormală, inhibată de însăși substratul acesteia, fenilalanina.

4) **Deficitul de fenilalanin-transaminază.** Alături de imaturitatea enzimatică ce determină deficite tranzitorii, sînt bine cunoscute cazuri de deficit enzimatic permanent. Formele izolate ale deficitului permanent sînt foarte rare. Mai frecvent este vorba de deficite asociate unei anomalii parțiale cu hidroxilare a fenilalaninei. Deficitul izolat și permanent de fenilalanintransaminază se traduce prin intelect normal, creșteri moderate ale fenilalaninemiei, mai ales sub regim hiperproteic sau probe de încărcare, absența metaboliților urinari (fenilpiruvic, ortohidroxifenil-

piruvic), chiar sub proba de încărcare, în cursul căreia în plus tirozinemia crește, ceea ce demonstrează o hidroxilare normală a fenilalaninei. Absența manifestărilor clinice, ca de altfel și a modificărilor biologice în condiții de aport proteic normal, se explică prin faptul că reacția de transaminare a fenilalaninei este o cale metabolică, normal neutilizată.

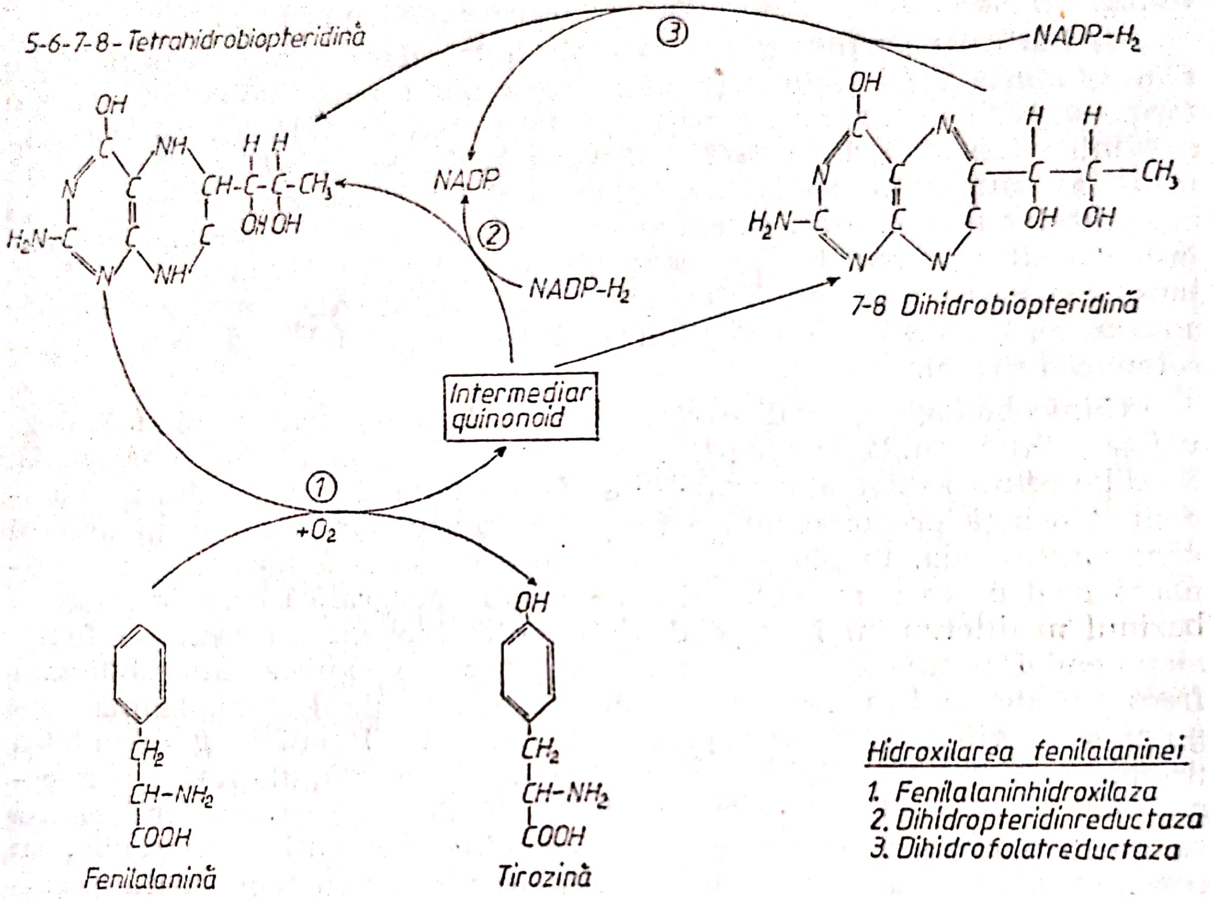

5-6-7-8-Tetrahidrobiopteridină
③
NADP-H₂
NADP
②
NADP-H₂
7-8 Dihidrobiopteridină
Intermediar quinonoid
①
+O₂
Fenilalanină
Tirozină
Hidroxilarea fenilalaninei
1. Fenilalaninhidroxilaza
2. Dihidropteridinreductaza
3. Dihidrofolatreductaza

*Fig. 3.16.* Hidroxilarea fenilalaninei. *1.* Fenilalaninhidroxilaza. *2.* Dihidropteridinreductaza. *3.* Dihidrofolatreductaza.

5) **Deficitul de dihidropteridin-reductază și deficitul în cofactor.** Conversia fenilalaninei în tirozină, reprezentînd calea sa principală de metabolizare, constă, așa cum s-a văzut deja, într-o hidroxilare ireversibilă realizată în ficat. În această reacție intervine însă un sistem complex de factori. Fenilalaninhidroxilaza propriu-zisă permite fixarea unuia din cei doi atomi de oxigen pe molecula de fenilalanină, cel de al doilea fiind convertit în apă de către o pteridină dihidrogenată. Trecerea acesteia din urmă în forma sa inițială tetrahidrogenată, singura activă, se face printr-un stadiu intermediar quinonoid. Regenerarea de cofactor redus este asigurată de două sisteme enzimatice (fig. 3.16), dihidropteridinreductaza și dihidrofolat-reductaza. Pentru ambele sisteme hidrogenul este furnizat de $NADP-H_2$.

Deficitul de dihidropteridinreductază evidențiat deocamdată într-un număr limitat de cazuri oferă un tablou clinic și evolutiv întrucîtva omogen și evocator. Este vorba de obicei de o „fenilcetonurie“ depistată la naștere, care în ciuda unui control riguros al nivelurilor sanguine de fenilalanină (sub regim de reducere a aportului) dezvoltă alterări neuropsihice majore, tulburări de tonus, convulsii. Tabloul final este acela de encefalopatie gravă, cu evoluție de obicei fatală prin complicații respiratorii. Nivelurile inițiale ale fenilalaninei sanguine, deși nu exclusiv, sînt de cele mai multe ori moderat crescute, cu o toleranță relativ bună la aportul exogen de fenilalanină. Determinările enzimatice evidențiază însă, spre deosebire de fenilcetonuria clasică, deficitul de dihidropteridinreductază în ficat iar pentru unele dintre cazuri și în creier și culturile de fibroblaști cutanați. Diagnosticul poate fi făcut și prenatal, prin dozajul de dihidropteridinreductază în celulele lichidului amniotic. Într-o altă serie de cazuri clinic similare, singura anomalie biologică evidențiabilă a constat în reducerea nivelurilor de biopteridină în sînge și urină, ceea ce a permis incriminarea unei anomalii în metabolismul cofactorului. Cum însă atît dihidropteridinreductaza cît și cofactorul intervin atît în hidroxilarea fenilalaninei cît și tirozinei și triptofanului, ele vor juca un rol major în sinteza de neuromediatori : Dopa, catecolamine, 5-hidroxitriptofan și serotonină. Aceasta explică constituirea constantă a alterărilor neuropsihice chiar la concentrații normale de fenilalanină în sînge, menținute prin regimuri de reducere a aportului. Tentativele de tratament ale acestor două forme de boală (variante de fenilcetonurie) cuprind precursori ai mediatorilor cerebrali de tipul L—Dopa (Larodopa : 10—15 mg/kg/zi), 5-hidroxitriptofan (Pretonine : 4—5 mg/kg/zi), deseori asociate și inhibitori ai decarboxilării acestora, de tip Carbidopa (Sinemet : 1—1,25 mg/kg/zi), rezultatele fiind încurajatoare (ameliorare într-un număr important de cazuri). Încercările de tratament cu derivați pteridinici sînt în prezent controversate (necesită doze mari și nu traversează bariera hematoencefalică).

6) **Deficitul tranzitor (imaturitatea enzimatică) de parahidroxifenil-piruvat-oxidază.** Aceasta constituie o situație frecvent întîlnită (1/300 nașteri) și interesează în special prematurii, explicînd majoritatea cazurilor de hiperfenilalaninemie tranzitorie neonatală (test Guthrie pozitiv) cu hipertirozinemie și tirozilurie. Prezența hipertirozinemiei asociate în condițiile unui test Guthrie pozitiv la nou-născut trebuie să excludă diagnosticul de fenilcetonurie. În urină se constată prezența de compuși parahidroxilați (cu reacție Fölling pozitivă) și absența acidului ortohidroxifenilacetic. Deficitul enzimatic poate persista cîteva săptămîni sau luni. Sub tratament cu vitamina C, deficitul dispare în 24—48 de ore. Deși această anomalie enzimatică tranzitorie rămîne clinic nemanifestă pe durata persistenței sale, studiile longitudinale tind să demonstreze că la acești copii, reevaluați în jurul vîrstei de 7—8 ani, se constată anomalii ale limbajului și proceselor intelectuale complexe. Acest din urmă aspect modifică concepția inițială de totală benignitate a deficitului tranzitor de parahidroxifenil-piruvat-oxidază.

7) **Hiperfenilalaninemia tranzitorie prelungită.** Este vorba de un mic număr de observații în care anomaliile metabolice sugestive pentru un deficit de parahidroxifenilpiruvat-oxidază (vezi anterior) au persistat unul sau mai mulți ani. Pentru aceste cazuri încă incomplet studiate, a fost invocată fie o întîrziere a maturării enzimatice, fie o anomalie temporară de cofactor. Existența acestor forme face necesară reevaluarea periodică a tuturor bolnavilor cu fenilcetonurie, tratați.

### 3.5.1.3. TRATAMENTUL FENILCETONURIEI

Bickel este acela care în 1954 a propus pentru prima dată în fenilcetonurie regimul sărac în fenilalanină. Condițiile esențiale ale unor rezultate terapeutice bune constau în primul rînd în precocitatea instituirii regimului sărac în fenilalanină (preferabil din prima lună de viață) și în calitatea conducerii sale ulterioare. În condițiile ideale pe care le oferă depistarea din perioada neonatală prin test Guthrie sistematic, primul obiectiv îl va constitui confirmarea diagnosticului de fenilcetonurie și excluderea altor cauze de hiperfenilalaninemie. Se convine în general ca regimul sărac în fenilalanină să fie instituit tuturor bolnavilor la care nivelurile sanguine de fenilalanină depășesc 20 mg/100 ml. Tratamentul se va institui în aceste cazuri încă în prima lună de viață dacă este posibil, știindu-se că întîrzierea inițierii regimului sărac în fenilalanină antrenează o scădere a QI cu 5 unități pentru fiecare 10 săptămîni de întîrziere. Sub tratament corect condus, nivelurile de fenilalanină în sînge scad rapid (urmărindu-se menținerea acestora ușor deasupra valorilor normale și anume între 6 și 8 mg/100 ml), în timp ce în urină încetează eliminarea de acid fenilpiruvic și metaboliților săi. Concomitent, nivelurile serice de serotonină cresc, iar modificările EEG se pot normaliza. Clinic se constată menținerea unui ritm normal al dezvoltării neuropsihice (tratamentul este esențialmente preventiv), dispariția erupției eczematoide, repigmentarea progresivă. O dezvoltare neuropsihică normală poate fi obținută numai în condițiile în care tratamentul este instituit pînă la cel mult 3 luni de viață. Instituirea sa ulterioară antrenează inevitabil diferite grade de reducere a QI. Cu toate acestea, chiar dacă diagnosticul întîrzie, regimul sărac poate preveni agravarea ulterioară a alterărilor neuropsihice dacă este instituit cel mai tîrziu pînă la vîrsta de trei ani. După această vîrstă regimul sărac nu mai poate influența retardul psihic constituit, deși rămîne în continuare util în măsura în care influențează favorabil manifestările cutanate, convulsiile și tulburările de comportament. Durata totală a tratamentului dietetic restrictiv, deși imprecis stabilită, este în general de minimum 5 ani (riscul producerii alterărilor neuropsihice diminuă odată cu terminarea maturării cerebrale). Tratamentul trebuie inițiat într-un centru specializat și continuat apoi acasă, sub supraveghere clinico-biologică periodică. Diferitele preparate de lapte sărace sau lipsite de fenilalanină, utilizabile în fenilcetonurie sînt : Lofenalac, Minafen, Berlophen, Aponti PKU, Albumaid, Aminogran ș.a. (tabelul 3.45). Dacă este vorba de preparate lipsite de fenilalanină, devine necesar amestecul acestora în proporții adecvate cu un preparat de lapte normal, urmărind asigurarea unui aport minim necesar de fenilalanină, indispensabil creșterii somatice și dezvoltării neuropsihice a copilului. Aportul zilnic de fenilalanină la bolnavul cu fenilcetonurie vizează

*Tabelul 3.45*

**Produse dietetice utilizate în tratamentul fenilcetonuriei**

| *Compoziția pentru 100 g pudră* | *Lofenalac* | *Cymogram* | *Minafen* | *Albumaid* | *Aponti PKU* |
|---|---|---|---|---|---|
| Fenilalanină (mg) | 80 | 10 | 20 | 0 | 0 |
| Proteine (g) | 15 | 30 | 16 | 30 | 40 |
| Lipide (g) | 18 | 9 | 31 | 0 | 0 |
| Glucide (g) | 57 | 42,65 | 48 | 55 | 48 |
| Kcalorii | 450 | 400 | 540 | 370 | 361 |
| Sodiu (mg) | 400 | 720 | 320 | 700 | 1 355 |

**Cantitățile necesare de fenilalanină, principiile nutritive și caloriile adecvate în tratamentul fenilcetonuriei (după Aponti)**

| *Greutate* | *Fenilalanină (mg/kg)* | *Proteine (g/kg)* | *Grăsimi (g/kg)* | *Glucide (g/kg)* | *Kcalorii* |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 000 g | 45 | 3,5 | 4 | 18,2 | 125 |
| 4 000 g | 45 | 3,5 | 4 | 18,2 | 125 |
| 5 000 g | 42 | 3,5 | 4 | 18,2 | 125 |
| 6 000 g | 40 | 3,3 | 4 | 18,2 | 125 |
| 8 000 g | 35 | 3,3 | 3,7 | 16,8 | 115 |
| 10 kg | 30 | 3,3 | 3,7 | 16,8 | 115 |
| 12 kg | 25 | 3 | 3,7 | 16,8 | 115 |
| 15 kg | 20 | 2,8 | 3,2 | 14,6 | 100 |
| 18 kg | 17 | 2,5 | 2,9 | 13,1 | 90 |
| 20 kg | 15 | 2,3 | 2,9 | 13,1 | 90 |
| 25 kg | 13 | 2 | 2,5 | 11,7 | 80 |
| 30 kg | 12 | 1,8 | 2,5 | 11,7 | 80 |

asigurarea necesarului minim, menținerea unei fenilalaninemii de 6—8 mg/100 ml și este de 300—400 mg/zi sau 50—90 mg/kg/zi. Restricția exagerată a aportului de fenilalanină nu este lipsită de riscuri, acestea constînd în : întîrzierea creșterii staturoponderale și dezvoltării neuropsihice, apariția de leziuni cutanate, osoase, anemie megaloblastică, hipoglicemie. Administrarea acestor preparate restrictive de lapte poate fi continuată și dincolo de vîrsta de sugar în cantități bine stabilite, în cadrul unei alimentații diversificate adecvat, care să cuprindă alimente sărace în proteine, urmărind permanent asigurarea necesarului minim care să permită o creștere și dezvoltare normală.

Pentru bolnavii care în momentul stabilirii diagnosticului au niveluri de fanilalanină sanguină de sub 20 mg/100 ml (12—20 mg/100 ml), tratamentul restrictiv nu este în general necesar, deși din prudență unii autori recomandă în aceste cazuri un regim relativ sărac în proteine (2 g/kg/zi), cu obligativitatea însă strictă a unor controale repetate ale fenilalaninemiei. În acest grup se includ practic formele atipice de fenilcetonurie, determinate prin deficit enzimatic parțial.

## 3.5.2. TULBURĂRILE METABOLISMULUI TIROZINEI

### 3.5.2.1. TIROZINOZELE ȘI HIPERTIROZINEMIILE

A. **Tirozinoza tranzitorie neonatală cu hiperfenilalaninemie** (deficitul tranzitor de p-OH-fenilpiruvic acid-oxidază).

(vezi ; „Tulburările metabolismului fenilalaninei")

B. **Tirozinoza congenitală (tirozinoza Sakai).**

Boala este determinată prin deficitul congenital permanent (transmisie autosomal recesivă) în parahidroxifenilpiruvat-oxidază (fig. 3.17).

Frecvența bolii este considerabilă în anumite zone geografice (1/500 de nașteri de exemplu, în zona Québec, pentru forma acută cu debut neonatal). În unele dintre cazuri au fost evidențiate deficite enzimatice multiple asociate : tirozin-transaminază, fenilalanin-hidroxilază ș.a., ceea ce în

Dr. Mariana Nica

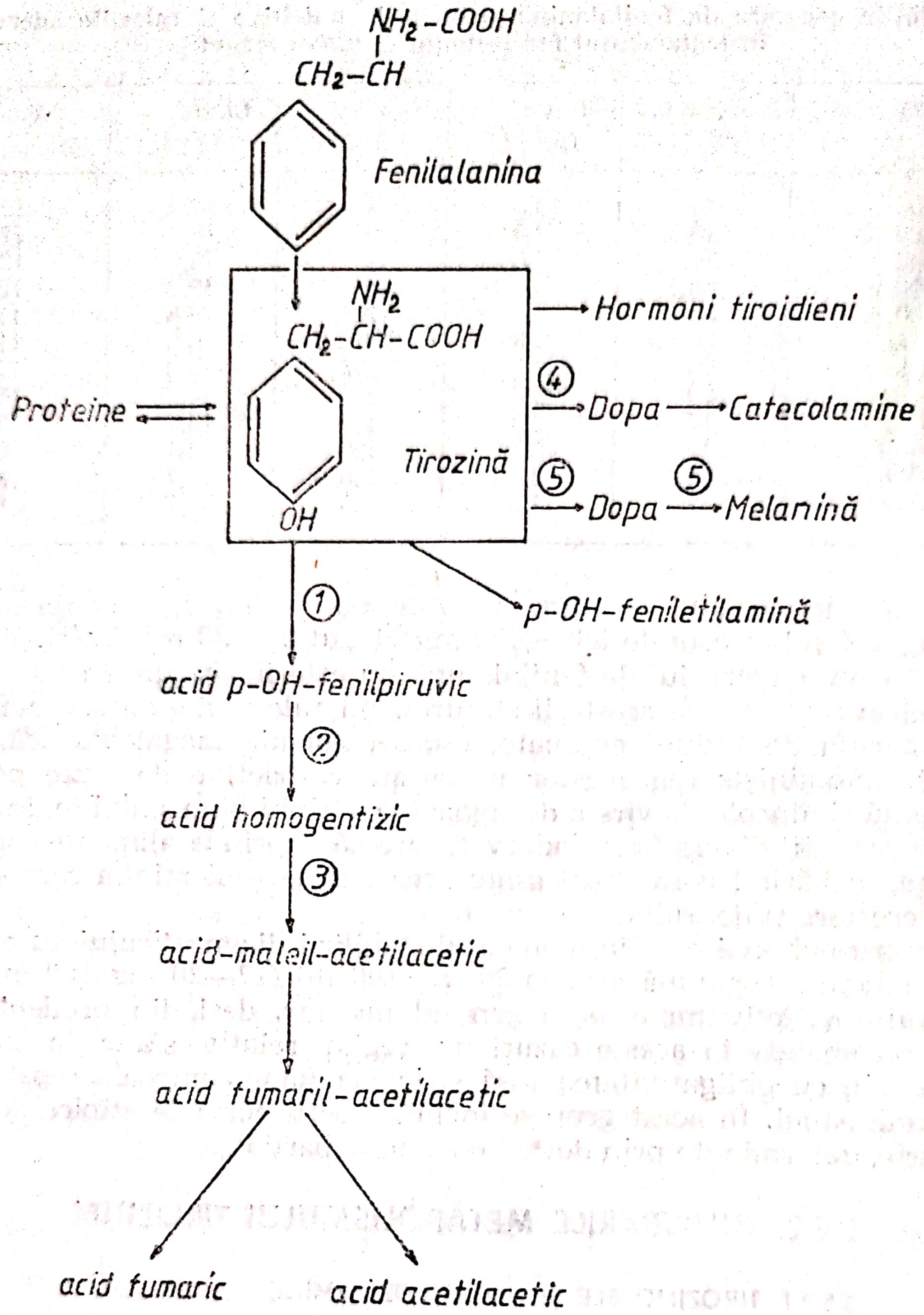

NH₂-COOH
CH₂-CH
Fenilalanina
NH₂
CH₂-CH-COOH
OH
Tirozină
Proteine
Hormoni tiroidieni
④
Dopa
Catecolamine
⑤
Dopa
⑤
Melanină
①
p-OH-feniletilamină
acid p-OH-fenilpiruvic
②
acid homogentizic
③
acid-maleil-acetilacetic
acid fumaril-acetilacetic
acid fumaric
acid acetilacetic

*Fig. 3.17.* Metabolismul tirozinei. *1.* Tirozin-transaminaza. *2.* Parahidroxifenilpiruvat-oxidaza. *3.* Homogentizic-acid oxidaza. *4.* Tirozin-hidroxilaza. *5.* Tirozinaza.

prezent repune în discuție specificitatea în cursul bolii a deficitului de p-OH fenilpiruvic acid-oxidază. Un alt aspect în prezent în studiu îl constituie similitudinea biochimică a bolii cu intoleranța ereditară la fructoză.

Din punct de vedere clinic se disting formele acută și cronică. În forma acută, debutul are loc în primele săptămîni de viață cu icter și evoluție rapidă la ciroză hepatică (hepatosplenomegalie, icter, ascită, edeme, sindrom hemoragic). Frecvent coexistă hipoglicemie (cauză de convulsii), tulburări digestive, anemie, trombocitopenie. Evoluția este de obicei fatală în decurs de săptămîni sau luni. În formele cu evoluție prelungită se constituie, în plus, o tubulopatie cu glucozurie, proteinurie, aminoacidurie generalizată, acidoză hipercloremică, hipokaliemie și semnele unui rahitism vitaminorezistent cu hipofosfatemie.

În forma sa cronică, evoluția bolii se prelungește mai mulți ani, tabloul clinic asociind : ciroză hepatică (fig. 3.18) tubulopatie, rahitism vitaminorezistent, retard staturoponderal, hipoglicemie, hipokaliemie, accese de porfirie acută intermitentă, episoade hipertensive. Dezvoltarea psihică este puțin afectată în aceste forme.

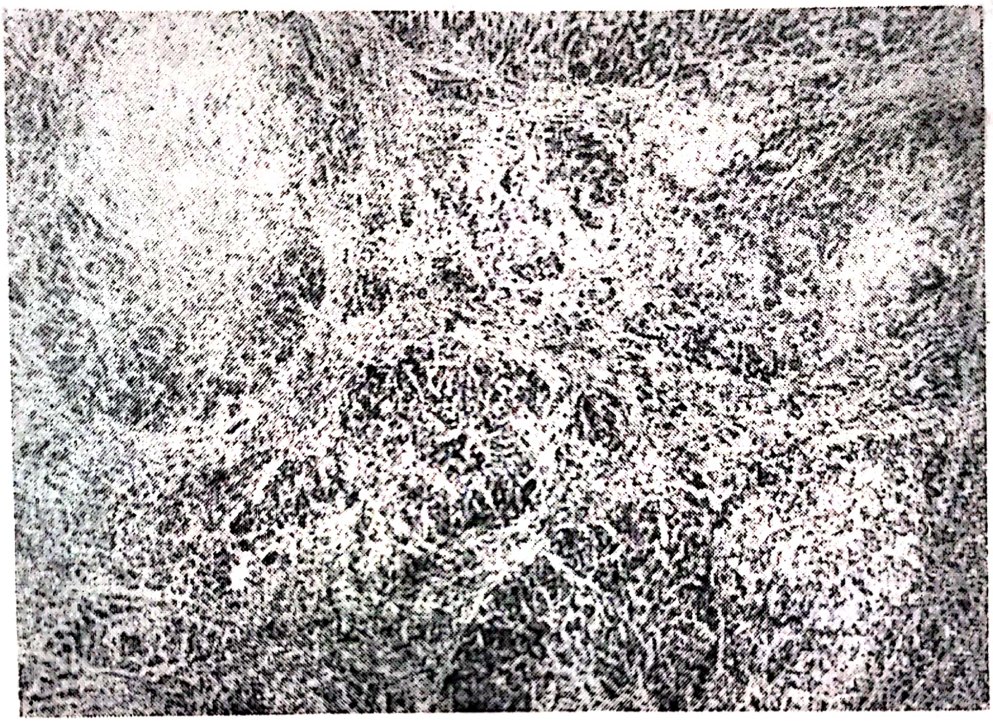


*Fig. 3.18.* Tirozinoza congenitală. Aspect de ciroză hepatică. Steatoză asociată.

În rarele cazuri care au atins vîrsta de adult s-a remarcat o frecvență crescută a hepatocarcinoamelor.

Din punct de vedere biologic, în ambele forme se notează hipertirozinemie (în jurul a 10 mg/100 ml), hipermetioninemie și eliminarea urinară crescută de tirozină și cataboliți ai acesteia (acid parahidroxifenilpiruvic, parahidroxifenillactic, parahidroxifenilacetic). Secundar tubulopatiei, apare hiperaminoacidurie generalizată cu meliturie (glucoză, uneori și fructoză și galactoză), acidoză tubulară, hiperfosfaturie, hipokaliemie, hipoglicemie (uneori cu evoluție ondulantă în accese). Lezarea hepatică explică alterarea testelor funcționale hepatice și în special alterarea factorilor complexului protrombinic. În plus, se notează uneori hiperactivitatea delta-aminolevulinic acid-sintetazei, creșterea concentrației plasmatice de acid delta-aminolevulinic cu eliminarea sa urinară, scăderea ceruloplasminei serice, creșterea concentrației de alfa-fetoproteină în sînge și a catecolaminelor urinare.

Diagnosticul (în cadrul unor programe de depistare neonatală sistematică sau nu), se bazează pe evidențierea hipertirozinemiei (cromatografie monodimensională sau fluorimetrie), tiroziluriei (test cu nitrosonaftol) și eliminării urinare de acizi fenolici. Deficitul enzimatic poate fi evidențiat intra vitam pe fragment de ficat prelevat prin puncție biopsie.

Mijloacele de tratament disponibile constau în reducerea aportului de aminoacizi aromatici în alimentație (tirozină : 50 mg/kg/zi ; fenilalanină 50 mg/kg/zi) eventual și de metionină (preparate : 3 200 AB, Albumaid, Tirosidon, preparate pe bază de soia). În ciuda unor ameliorări sau succese terapeutice, prognosticul rămîne grav, în special în forma acută neonatală.

C. **Tirozinoza Medes** este o formă enzimatic similară precedentei, clinic diferită însă. A fost descrisă la adult în asociere cu *miastenia gravis*.

D. **Hipertirozinemia** („tirozinemia esențială", „tirozinemia de tip Oregon") se datorește deficitului de tirozintransaminază (izoenzima solubilă), evidențiabil pe fragment de ficat. Tabloul clinic asociază afectare neuropsihică și malformații congenitale, în special oculare și cutanate (de aici eponimul : tirozinoză oculo-cutanată) : cataractă, keratită, nistagmus, ulcerații corneene, hiperkeratoză palmoplantară. Afectarea hepatorenală lipsește spre deosebire de tirozinoză. Biologic se constată hipertirozinemie, tirozilurie, eliminare urinară de acizi fenolici (parahidroxifenilpiruvic, parahidroxifenillactic, parahidroxifenilacetic) și N-acetiltirozină.

Tentativele terapeutice, deocamdată sporadice, constau în reducerea aportului alimentar de aminoacizi aromatici (fenilalanină, tirozină). Rezultatele sînt favorabile pe plan biologic (corectarea anomaliilor), dar greu de interpretat sub aspectul beneficiului clinic.

### 3.5.2.2. ALCAPTONURIA

Deficitul enzimatic caracteristic afecțiunii interesează homogentizic acid-oxidaza care catalizează reacția de transformare a acidului homogentizic în acid meleilacetilacetic.

Transmisia bolii se face recesiv autosomal, frecvența sa fiind apreciată la 3—5 cazuri/1 milion de nașteri. Heterozigoții (frecvența : 1 : 200 nașteri) sînt clinic asimpatomatici și nici un test de laborator nu permite depistarea acestora, inclusiv proba de încărcare cu fenilalanină și tirozină. La homozigoți, ca urmare a deficitului enzimatic (evidențiabil în ficat și rinichi) și blocului metabolic care împiedică degradarea acidului 2—5 dehidroxifenilacetic (acid homogentizic), boala devine clinic manifestă. Acidul homogentizic se elimină urinar, fără însă a depăși în sînge valorile normale, ca urmare a *clearance*-ului renal crescut (400—500 ml/1 min.). La nou-născut eliminarea de acid homogentizic în urină începe după aproximativ 36 de ore de viață, interval de timp necesar punerii în funcție a sistemelor enzimatice de oxidare a tirozinei la acid homogentizic.

Cantitățile de acid homogentizic eliminate în urină sînt dependente de aportul proteic. Încărcarea proteică, o crește, iar restricția o diminuă fără însă a o suprima ca urmare a catabolismului endogen. Pentru motive legate de rata aportului proteic, urinile din a doua parte a zilei conțin cantități mai mare de acid homogentizic. În contact cu aerul urina se înegrește progresiv, ca urmare a oxidării și polimerizării acidului homogentizic, care se transformă într-un pigment asemănător melaninei.

Această reacție este mai rapidă în mediu alcalin. Urina normal colorată la emisie, se înegrește la temperatura camerei într-un interval de 12—24 ore, iar conservată la rece, în aproximativ 48 de ore. Barbotarea de oxigen sau aer în recipientul de urină, antrenează modificarea de culoare în cîteva minute, mai ales în mediu alcalin.

Ocronoza, depunerea de pigment ocru în țesuturi (în realitate cu nuanțe de la gri pînă la negru), are loc după a treia decadă a vieții și se datorește oxidării și polimerizării tisulare a acidului homogentizic. În microscopie, pigmentul apare situat intra- și extracelular, avînd aspectul unor picături de ulei. Ocronoza se accentuează progresiv cu vîrsta și se admite că nu există ocronoză generalizată, în afara alcaptonuriei, după cum nu există alcaptonurie la un vîrstnic, fără ocronoză. În unele cazuri, pigmentul este prezent în sudoare și pătează lenjeria. În ceea ce privește afectarea articulară, complicație tardivă a bolii, explicațiile acesteia sînt deocamdată ipotetice. Prin caracterul său artrotrop, acidul homogentizic (chimic similar acidului salicilic) ar exercita fie un efect iritant direct, inițiind un proces degenerativ articular, fie ar inhiba unele sisteme enzimatice proprii țesutului cartilaginos.

Tabloul clinic al bolii asociază trei categorii de manifestări : alcaptonuria (eliminarea urinară de acid homogentizic), ocronoza (depunerea tisulară de pigment) și „reumatismul" alcaptonuric.

Alcaptonuria, benignă prin ea însăși, reprezintă la copil singura manifestare a bolii. Eliminarea de acid homogentizic în urină este variabilă, dependent de aportul proteic. La sugar, ea se traduce prin aspectul caracteristic al scutecelor pătate de urină, care în contact cu aerul realizează o zonă centrală rozată, în timp ce periferia se colorează în violet, cu un lizereu marginal brun. Aspectul scutecului sugerează o hematurie la sugar. Păstrate la adăpost de aer, scutecele nu-și modifică însă culoarea. Prin spălarea scutecelor cu săpun (ca urmare a alcalinității), acesta se colorează în brun închis. Modificările de culoare descrise sînt însă condiționate de aportul proteic și pH-ul urinar. Astfel la pH urinar acid (administrare de vitamina C de exemplu), modificările de culoare nu apar. În astfel de condiții (aport proteic redus, pH urinar acid), există posibilitatea ca unele cazuri de alcaptonurie să rămînă inaparente pînă : la vîrsta de adult cînd apare ocronoza și afectarea articulară. La copilul mare, urina păstrată într-un recipient în contact cu aerul, va vira direct în brun după un interval de 12—24 de ore.

Ocronoza devine evidentă de obicei după a doua decadă a vieții, deși sînt citate rare cazuri la vîrsta școlară. Depunerea de pigment interesează sclerele, tegumentele feței, pavilionul urechii, regiunile axilară, inghinală precum și un număr de țesuturi profunde (cartilajele costale, laringiene, traheale și articulare, ligamentele și tendoanele, endocardul, intima vaselor mari, pulmonul și rinichiul).

Afectarea articulară („reumatismul" alcaptonuric) este complicația cvasi-constantă după a treia decadă a vieții. Sînt interesate articulațiile intervertebrale (rahialgii, sciatalgii, cifoză lombară) și articulațiile mari (în special scapulohumerală, genunchi).

Afectarea articulară evoluează în pusee inflamatorii succesive, cu impotență articulară dureroasă, hidartroză recidivantă (genunchi) conducînd în final la anchiloză.

Radiologic se constată o degenerescență a discului intervertebral și îngustarea spațiului intervertebral (corespondent clinic: în evoluție, talia se reduce cu cîțiva centimetri).

La nivelul articulațiilor mari se constată calcificarea cartilajelor articulare, focare osteolitice introosoase, osteofite, leziuni de artroză degenerativă.

În condițiile manifestărilor clinice sugestive, confirmarea diagnosticului se face pe următoarele criterii:

a) Reacții calitative ale urinii (valoare orientativă Na(OH) N/10, culoare neagră.

Azotat de argint amoniacal: culoare neagră.

Perclorură de fier: culoare verde-albastră, tranzitorie.

Reactivii Fehling și Benedict: culoare roșu-orange (acidul homogentizic este o substanță intens reducătoare).

b) Cromatografia aminoacizilor urinari (criteriu obligatoriu), evidențiază eliminarea de acid homogentizic.

c) Determinări enzimologice în ficat sau rinichi, evidențiind deficitul de homogentizic acid-oxidază (criteriu facultativ).

Deși evidențierea calitativă a acidului homogentizic în urină este suficientă pentru diagnostic, există o serie de tehnici de dozaj: metode polarografice (prin comparare cu o soluție etalon de acid homogentizic), metoda iodometrică Betz, reacția Briggs cu molibdat de tungsten, metode enzimatice.

Considerarea diagnosticului diferențial în alcaptonurie face necesară trecerea în revistă a posibilităților de eroare legate de cele trei manifestări clinice importante ale bolii: modificările de culoare ale urinii, ocronoza, afectarea articulară.

I. Dintre acestea, la sugar și copil, nu intră în discuție decît prima dintre aceste manifestări și anume modificările de culoare ale urinii. Principalele cauze care pot antrena modificări de culoare ale urinii (parțial după Grenet) sînt:

1. *Urini de culoare neagră: a) hemoglobinurie:* hemolize severe intravasculare în transfuzii heterogrup, infecții septicemice, intoxicații cu ciuperci, deficit de $G_6$ PD ș.a. *b) mioglobinurie:* sindrom de zdrobire *(crush syndrome),* mioglobinurie paroxistică idiopatică (clinic: dureri musculare, accidente paralitice prin hiperkaliemie, urini roșii sau negre după 24 h); *c) melanurie:* melanosarcom diseminat (excepțional la copil; urina nu dă reacții pozitive pentru corpi reducători, spre deosebire de alcaptonurie. În plus, spre deosebire de acidul homogentizic din alcaptonurie care produce înegrirea urinii în mediu alcalin, melanina înegrește urina în mediu acid); *d) alcaptonurie; e) mezobilifuscinurie* = dipiroli ce pot apărea ca produse reziduale în procesul de sinteză a porfirinei, în cursul unor hemolize intramedulare.

2. *Urini de culoare brună* pot apărea în prezența: *a) pigmenților biliari; b) sîngelui:* hematurie, hemoglobinurie (ex. microscopic, reacția Adler, ex. spectroscopic, permit diferențierea); *c) methemoglobinemie.*

3. *Urini de culoare roșie: a) sînge:* hematurie, hemoglobinurie; *b) pigmenți vegetali:* de exemplu sfecla roșie; *c) coloranți sintetici incorporați în produse* de cofetărie; *d) medicamente:* piramidon, rifampicină, fenolftaleină; *e) pigmenți biliari,* în special urobilinogen (reacție Erlich); *f) porfirie:* în special în porfiria congenitală eritropoietică (alte forme de porfirie rar devin clinic manifeste înainte de pubertate). Urinile au cu-

loare „roşu burgund“ datorită eliminării crescute de uroporfirină (valori normale = sub 100 µg/24 h). g) Rareori, la sugarul normal, un scutec pătat de urină, poate deveni roşu după păstrare la adăpost de lumină ca urmare a contaminării cu o bacterie cromogenă, *Serraţia marcescens*.

4. *Urini de culoare verde sau albastru :* a) *biliverdina ;* b) *albastru de metilen* (urini albastre) ; c) *chinină* (urini verzi) ; d) *indicanurie* (urini albastru-indigo) : boala scutecelor albastre, rezultă dintr-un defect de absorbţie a triptofanului, transformarea acestuia în indol în tubul digestiv sub acţiunea florei bacteriene şi apoi absorbţia şi eliminarea sa ca indican. Situaţii similare se pot întîlni în boala Hartnup, „sindromul de ansă oarbă“, sau stază digestivă de alte cauze.

5. *Urini de culoare galbenă* se întîlnesc în cazul eliminării urinare de : a) caroten ; b) uraţi ; c) nitrofurani ; d) vit. $B_{12}$, complex vitaminic B.

La vîrstă adultă, diagnosticul diferenţial al alcaptonuriei aduce în discuţie diferenţierea altor cauze de pigmentare cutanată şi afectare articulară.

*Evoluţie, complicaţii, prognostic.* Bine suportată în copilărie, alcaptonuria evoluează, cu excepţia modificărilor urinare de culoare, asimptomatic la această vîrstă. După 20 de ani de viaţă apare ocronoza, iar din a treia decadă se constituie afectuarea articulară, care va domina ulterior întregul tablou clinic al bolii.

Prinderea articulară va evolua în pusee inflamatorii succesive, antrenînd modificări degenerative artrozice, redori articulare dureroase, impotenţă funcţională, cifoză lombară ş.a.

Articulaţiile mici rămîn indemne.

Alte complicaţii posibile sînt citate şi anume : leziuni valvulare mitrale şi aortice, ateroscleroză generalizată şi calcificări la nivelul valvelor aortice şi atrioventriculare, infarct miocardic, ruperea discurilor intervertebrale, litiază renală, prostatite ş.a.

Prin severitatea progresivă a interesării articulare, prognosticul tardiv al bolii este rezervat din punct de vedere funcţional. Prognosticul vital al bolnavului este şi el de asemenea ameninţat, printr-un număr dintre complicaţiile anterior citate, în special infarctul miocardic.

*Tratament.* Nu dispunem în prezent de nici-o metodă terapeutică adecvată şi eficientă.

*Teoretic,* se pot discuta :

a) enzimoterapia substitutivă, metodă ideală, în prezent însă nerealizată. Aceasta întrucît nu avem încă un produs enzimatic sintetic, iar preparatele enzimatice de extracţie, ar antrena rapid producerea de anticorpi specifici ;

b) dieta restrictivă (suprimarea din alimentaţie a fenilalaninei şi tirozinei) în scopul diminuării producerii de ac. homogentizic este greu de realizat şi mai mult chiar, poate fi periculoasă întrucît cei doi aminoacizi intră în constituţia majorităţii proteinelor alimentare necesare unui aport proteic adecvat ;

c) încercarea de a menţine un debit urinar adecvat de acid homogentizic în schimb, rămîne o modalitate terapeutică convenabilă. Întrucît acidul homogentizic este filtrat la nivel glomerular şi secretat activ la nivelul tubular, nu se pune problema utilizării diureticelor.

Dimpotrivă, asigurarea unei diureze maxime adecvate vîrstei printr-un aport lichidian, corespunzător, permite o eliminare adecvată a acidului homogentizic şi prin aceasta se poate spera diminuarea riscului de ocronoză şi afectare articulară.

Administrarea de vit. C în doză mare, nu face altceva decît să împiedice oxidarea acidului homogentizic, fără a modifica eliminarea sa renală.

### 3.5.2.3. ALBINISMUL

Leziunea primară poate consta în dispariția melanocitelor, tulburarea transferului melanosomilor în keratinocite sau anomalia sintezei de melanină în melanocite. În acest din urmă caz este vorba de un deficit de tirozinază în interiorul melanocitelor, enzimă responsabilă de transformarea tirozinei în Dopa și apoi în melanină. Mecanismul intim al inactivității enzimatice este încă puțin cunoscut, fiind presupusă o anomalie de legare în melanosom ce are drept consecință expunerea la acțiunea unor inhibitori. Pe plan ultrastructural se disting albinismul cu număr normal de melanocite (albinismul ocular, sindrom Chediak-Higashi) și albinismul cu număr de melanocite redus (sindromul Waardenburg-Klein ș.a.).

Clinic, depigmentarea cutanată poate fi generalizată sau parțială, pielea este fină, mătăsoasă, de culoare albă sau alb-rozată. Se disting următoarele forme :

1. **Albinismul generalizat.** Frecvența sa este cuprinsă între 1/20 000 și 1/100 000. Transmisia este autosomal recesivă. Depigmentarea este aproape completă și interesează tegumentele, părul, irisul, sclerotica, fundul de ochi. Se asociază frecvent hipersensibilitate actinică, fotofobie, ambliopie, uneori oligofrenie. Tegumentele sînt alb-lăptoase, părul este alb sau galben, iar ochii sînt albaștri (irisul) cu pupila roșie la vîrsta copilăriei, devenind de obicei întunecată (neagră), la adult. Se notează de asemenea, predispoziția pentru dezvoltarea unor cancere cutanate. Din punct de vedere etiologic se distinge o formă legată de deficitul de tirozinază și o formă cu activitate enzimatică normală. Formele tirozinazo-pozitive (cu enzimă activă) se pot deosebi prin culoarea alb-gălbuie a părului și pielii, ambliopia fiind mai puțin severă ca în forma cu enzimă absentă, care în final evoluează la cecitate.
2. **Albinismul parțial** realizează aspecte variate : zone de piele depigmentată, masă depigmentată frontal sau occipital etc. Transmisia este dominant autosomală.
3. **Albinismul ocular** se transmite recesiv X-linkat și se caracterizează prin depigmentare limitată la nivelul irisului sau retinei, cu acuitate vizuală scăzută și nistagmus.
4. **Sindromul Waardenberg-Klein** se transmite autosomal dominant, cu penetranță variabilă. Clinic se traduce prin albinism parțial, heterocromie iriană, deplasarea laterală a unghiului intern al ochiului și canalului lacrimal și — inconstant — surditate (surdomutitate).

   În majoritatea cazurilor intelectul este normal.
5. **Sindromul Chediak-Higashi** se transmite autosomal recesiv și se caracterizează prin albinism parțial oculocutanat, fotofobie, predispoziție la infecții (anomalie funcțională a granulocitelor), adenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, nistagmus. Infecțiile sînt recurente, de obicei grave, greu influențate de antibiotice și interesează în special aparatul respirator și tegumentele. Neutrofilele din sîngele periferic sînt în procent redus și conțin granulații gigante (lizozomi care autodigeră fragmente din citoplasmă), din punct de vedere funcțional acestea fiind deficiente sub aspectul chimiotactismului, migrării extravasculare și bactericidiei. Evoluția este de obicei fatală în primii ani de viață.

6. **Sindromul Hermansky-Pudlak** se traduce prin albinism generalizat, depozite ceroide în macrofagele medulare și anomalii ultrastructurale plachetare (diminuarea numărului de corpi denși și granule alfa) care realizează un sindrom hemoragipar prin disfuncție plachetară (deficit al poolului de stocaj).

#### 3.5.2.4. BOALA PARKINSON

Deficitul enzimatic în boala Parkinson interesează tirozin-hidroxilaza (enzima cerebrală este diferită de tirozinaza din melanocite, deși ambele transformă tirozina în Dopa). Administrarea de Dopa se dovedește eficace în boala Parkinson.

Atît în boala Parkinson cît și în unele forme de schizofrenie, blocajul enzimei care transformă tirozina în Dopa, conduce la acumularea în creier și creșterea eliminării urinare de p-tiramină.

### 3.5.3. TULBURĂRILE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR RAMIFICAȚI (LEUCINĂ, IZOLEUCINĂ, VALINĂ)

#### 3.5.3.1. LEUCINOZA

Boala „urinilor cu miros de sirop de arțar“, *maple syrup urine disease*. Deficitul enzimatic interesează decarboxilazele, antrenînd anomalia catabolizării celor trei aminoacizi ramificați (fig. 3.19).

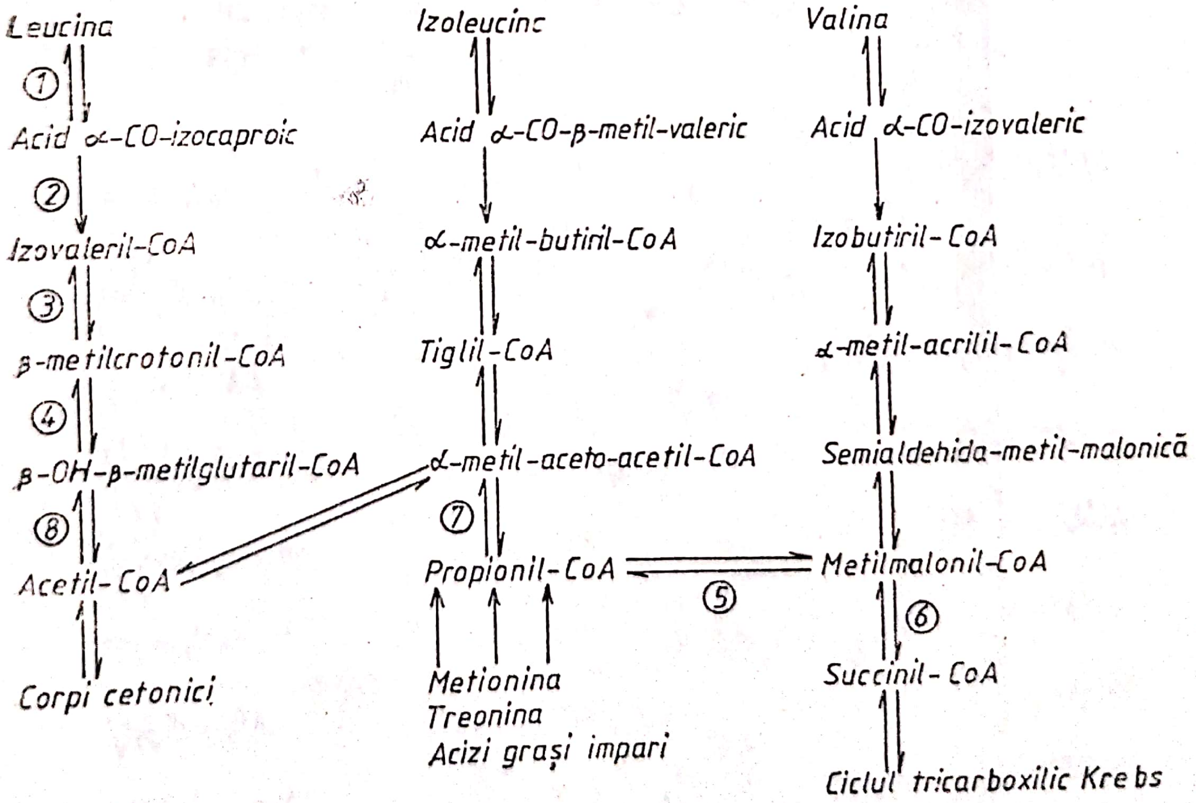

Leucina
①
Acid α-CO-izocaproic
②
Izovaleril-CoA
③
β-metilcrotonil-CoA
④
β-OH-β-metilglutaril-CoA
⑧
Acetil-CoA
Corpi cetonici
Izoleucina
Acid α-CO-β-metil-valeric
α-metil-butiril-CoA
Tiglil-CoA
α-metil-aceto-acetil-CoA
⑦
Propionil-CoA
Metionina
Treonina
Acizi grași impari
⑤
Valina
Acid α-CO-izovaleric
Izobutiril-CoA
α-metil-acrilil-CoA
Semialdehida-metil-malonică
Metilmalonil-CoA
⑥
Succinil-CoA
Ciclul tricarboxilic Krebs

*Fig. 3.19.* Catabolismul aminoacizilor cu lanț ramificat. 1. Transaminază. 2. Decarboxilază. 3. Dehidrogenază. 4. Carboxilază. 5. Carboxilază. 6. Izomerază și racemază. 7. Betacetotiolază. 8. Liază.

Transmisia bolii este recesiv autosomală, frecvența fiind estimată la 1/200 000.

Clinic se descriu trei forme : acută, intermitentă și subacută.

1. **În forma acută neonatală** descrisă de Menkes (1954) cu deficit enzimatic total și care reprezintă majoritatea cazurilor, debutul are loc postnatal, după un interval liber de 4—5 zile. Tabloul clinic asociază manifestări de suferință cerebrală gravă (comă, dispariția reflexelor arhaice, tulburări de tonus de tipul crizelor de hipertonie, mișcări anormale de pedalare sau „de box", convulsii), tulburări respiratorii (respirație neregulată, crize de apnee, cianoză), tulburări de deglutiție și succiune, vărsături.

Biologic se notează prezența constantă și în cantități crescute atît în sînge cît și în urină de leucină, izoleucină și valină, precum și cetoacizii corespunzători ai acestora (alfa-ceto-izocaproic, alfa-ceto-β-metilvaleric, alfa-ceto-izovaleric).

Anomaliile biologice predomină pe catena metabolică a leucinei.

Prezența de allo-izoleucină este de asemenea constantă și caracteristică. Hipoglicemia este frecventă și se explică prin următoarele mecanisme : hiperinsulinism prin acțiunea leucinei asupra secreției

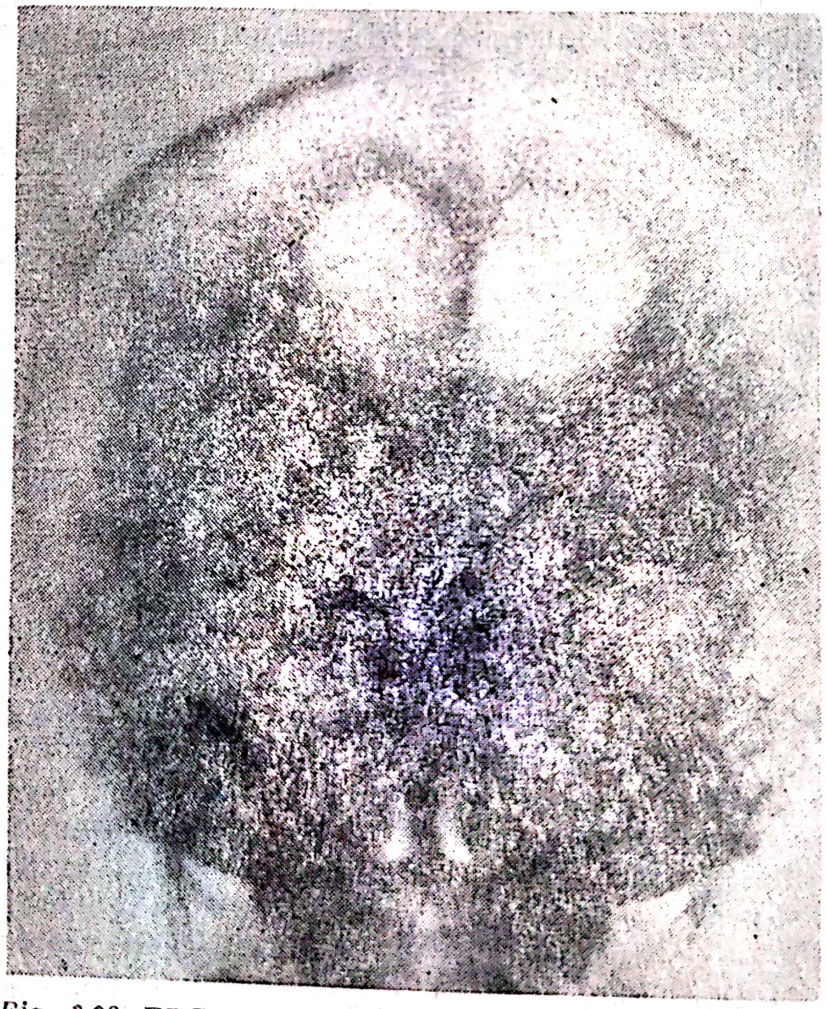


*Fig. 3.20.* PEG. Imagine A.P. Dilatația marcată a sistemului ventricular (atrofie subcorticală).

pancreatice, tulburarea absorbţiei intestinale a glucozei, deficit al neoglucogenezei cu punct de plecare aminoacizii. Acidoza metabolică şi cetonuria sînt de asemenea caracteristice. PEG poate arăta atrofie corticală sau subcorticală (fig. 3.20 şi 3.21). EEG evidenţiază un aspect de disritmie lentă cu anomalii iritative difuze şi atipice (fig. 3.22).

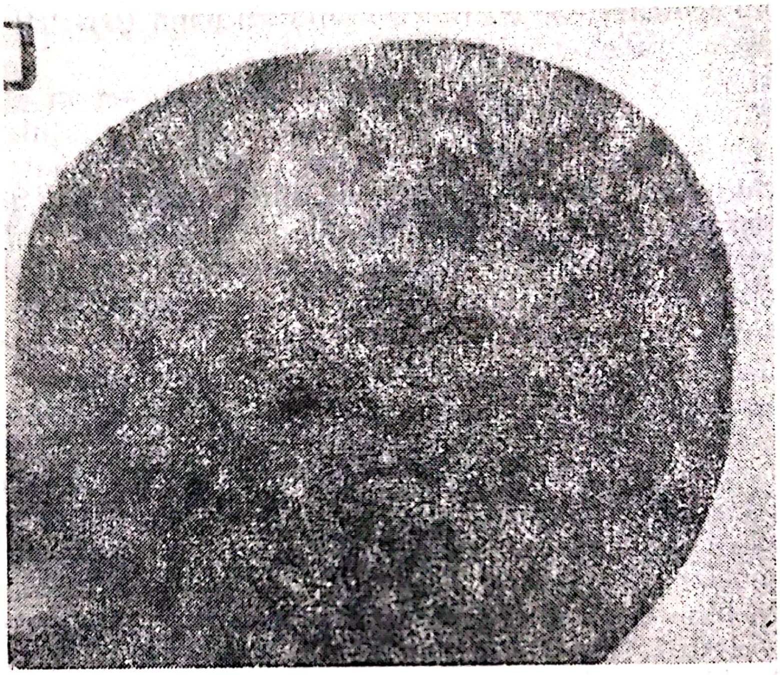


*Fig. 3.21.* PEG. Imagine de profil. Dilatația accentuată a ventriculilor laterali (atrofie subcorticală).

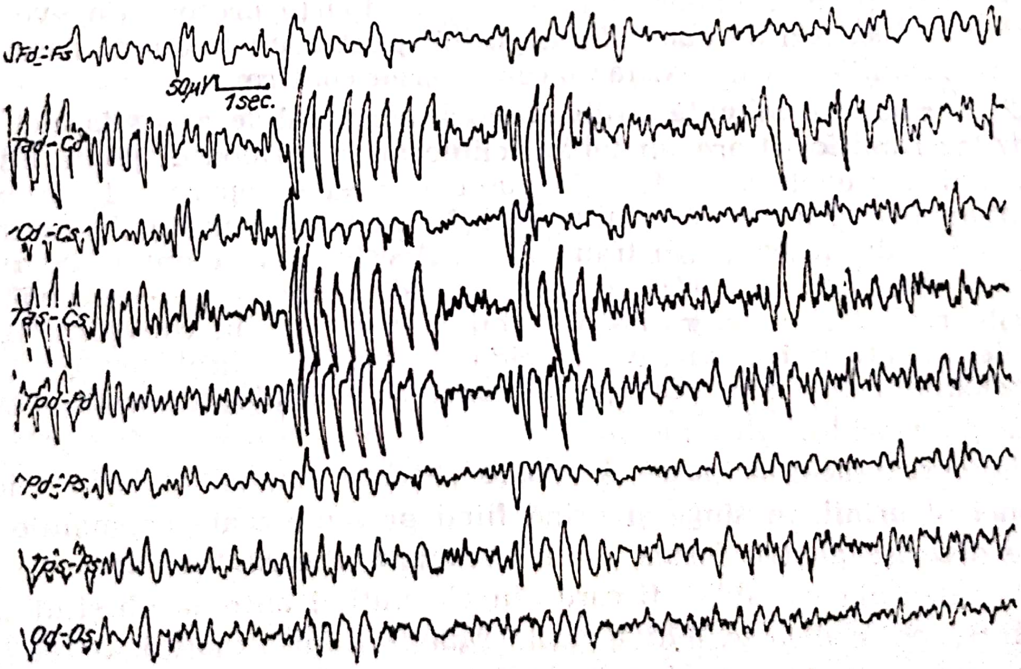


*Fig. 3.22.* EEG. Anomalii de tip iritativ bilateral sincrone, mai ample pe derivaţiile anterioare.

În prezența manifestărilor clinice enumerate, diagnosticul este de obicei orientat de următoarele elemente : noțiunea unui eventual deces neonatal neexplicat în aceeași familie, acidoză metabolică cu cetonurie și în special mirosul particular (caramel, zahăr ars) al urinii, tegumentelor, părului.

Punerea urinii în contact cu clorura ferică produce o reacție de culoare albastru închis, iar cu dinitrofenilhidrazină (DNPH) se obține un precipitat galben, ambele traducînd cetoaciduria.

Diagnosticul se confirmă cromatografic (creșterea în sînge și urină a aminoacizilor ramificați) și prin evidențierea deficitului enzimatic în leucocite și culturi de fibroblaști cutanați. Unele țări au adoptat deja un program de depistare sistemică a bolii în perioada neonatală, fie prin cromatografie monodimensională, fie prin teste de inhibiție bacteriană. Sub aspect evolutiv, boala se agravează rapid, în absența tratamentului decesul survenind în primele zile sau săptămîni.

Tratamentul se adaptează inițial caracterului de urgență al bolii, făcînd apel la metodele de epurare (exsanguinotransfuzie, dializă peritoneală, tamponarea acidozei, glucoză) ; ulterior el constă în reducerea aportului de aminoacizi ramificați la cantitățile minime necesare (aproximativ 100 mg/kg/zi pentru leucină, ceva mai puțin pentru izoleucină și valină). Cum acești aminoacizi reprezintă aproximativ 25% din proteinele lactate, regimurile nu pot fi realizate decît artificial prin amestec de aminoacizi selecționați, zahăr, ulei, vitamine, la care se adaugă cantități mici, bine determinate de lapte, hidrolizate proteice special preparate sau gelatină, pentru asigurarea nevoilor minime de aminoacizi ramificați. Accidentele hipoglicemice ce survin în evoluție, reacționează favorabil la glucagon. Conducerea de durată a tratamentului este dificilă și necesită internări prelungite sau repetate. Beneficiul clinic este însă evident dacă tratamentul este instituit foarte precoce (în evoluție : QI normal), aceasta de obicei fiind posibil pentru un al doilea copil născut într-o familie în care există un caz anterior confirmat.

2. **Forma intermitentă tardivă** (deficit parițal al decarboxilazelor aminoacizilor ramificați) are un tablou clinic diferit. Debutul poate întîrzia cîțiva ani, iar evoluția se face în pusee succesive separate de intervale asimptomatice. Puseele evolutive sînt frecvent declanșate de un aport proteic excesiv, infecție sau traumatism. Acestea sînt anunțate prin apariția de vărsături, tulburări de echilibru și somnolență progresivă. Tablourile realizate ulterior sînt variabile : stare de rău convulsiv precedată de vărsături și ataxie, comă acidotică, vărsături acetonemice, ataxie cerebeloasă tranzitorie. Biologic se constată acidoză metabolică severă, cetoză și uneori hipoglicemie.

În cursul acestor pusee se poate percepe mirosul caracteristic de caramel al urinii, în sînge și urină fiind prezente toate anomaliile biologice descrise pentru forma acută neonatală. Puseele evolutive se succed la intervale variabile, fiecare din ele putînd antrena sfîrșitul fatal.

Între episoadele evolutive boala rămîne asimptomatică, dezvoltarea psihomotorie fiind normală în majoritatea cazurilor. Diagnosticul se confirmă în puseu prin mirosul particular al urinii, reacția la DNPH și cromatografia sanguină și urinară. Deficitul enzimatic detectabil în leucocite sau culturi de fibroblaști este parțial (activitate enzimatică : 10—20%).

Tratamentul puseelor acute este identic celui din forma neonatală.

3. **Forma subacută (intermediară)** se traduce prin manifestări biochimice permanente, iar clinic prin deficiență mintală izolată. În antecedente lipsesc episoadele evolutive, caracteristice formei clinice anterior descrisă. Diagnosticul se confirmă prin cromatografie sanguină și urinară. Deficitul enzimatic (leucocite, culturi de fibroblaști) este moderat (15—20%).

În afara formelor anterior descrise, Scriver și colab. (1971) comunică o formă particulară la adult, tradusă clinic prin retardare psihică izolată și prezența de anomalii biologice caracteristice, reversibile la administrare de tiamină (10 mg/zi).

#### 3.5.3.2. VALINEMIA

Deficitul enzimatic interesează izolat valintransaminaza care transformă valina în acid alfa-ceto-izovaleric. Acesta poate fi demonstrat în leucocite și determină pe plan biologic hipervalinemie (cifre de ordinul 10 mg/100 ml), cu eliminare crescută de valină în urină. Clinic, tabloul asociază vărsături, retard psihomotor, tulburări neurologice de tip hiperkinetic, orbire. Dacă diagnosticul este precoce (cromatografie sanguină și urinară), reducerea terapeutică a aportului de valină antrenează oprirea vărsăturilor, ascensiunea ponderală, suprimă hiperkinezia și normalizează valorile sanguine ale valinei.

#### 3.5.3.3. ACIDEMIA IZOVALERICĂ („BOALA PICIOARELOR TRANSPIRATE")

Deficitul enzimatic interesează izovaleril — CoA — dehidrogenaza care blochează astfel transformarea izovaleril — CoA în β-metil-crotonil-CoA. Deficitul poate fi evidențiat în culturi de fibroblaști cutanați sau celule amniotice (diagnostic prenatal) prin studiul metabolismului leucinei marcate.

Transmisia bolii este autosomal recesivă. Debutul poate fi neonatal.

Clinic, boala se traduce prin accese repetate de vărsături, comă sau stare stuporoasă și miros puternic și dezagreabil de picioare transpirate (urină, tegumente).

Episoadele acute pot antrena evoluția fatală, în special la nou-născut, ele fiind declanșate cel mai des de un aport excesiv de proteine sau de infecții intercurente. Puseele evolutive retrocedează spontan, între pusee starea clinică fiind normală, cu excepția retardării psihice posibile.

Cromatografia în fază gazoasă a aminoacizilor volatili cu lanț scurt, evidențiază în cursul puseelor evolutive acumularea sanguină și eliminarea urinară de acid izovaleric, a produsului său de conjugare cu glicina (izovalerilglicina) precum și de acid ß-OH-izovaleric. Între puseele evolutive, singura anomalie care persistă este creșterea sanguină și urinară a izovalerilglicinei.

Tratamentul constă în reducerea aportului de leucină la aproximativ 100 mg/kg/zi.

#### 3.5.3.4. HIPERLEUCINEMIA

Se caracterizează prin deficitul de transaminare a leucinei și izoleucinei. Clinic, se traduce prin retard psihomotor sever și semne de malnutriție. Deficitul enzimatic poate fi evidențiat în leucocite. Biologic se constată creșterea leucinei și izoleucinei în sînge, hiperprolinemie și iminoglicinurie cu prezența de acid delta-l-prolin-5-carboxilic, evocînd o hiperprolinemie tip 2.

### 3.5.3.5. ACIDEMIA PROPIONICĂ

Hiperglicinemia ca atare, a putut fi demonstrată în anomalii diferite ale metabolismului aminoacizilor : hiperglicinemia necetotică, acidemia izovalerică, acidemia propionică și acidemia metilmalonică. Ultimele două dintre acestea, au mai fost descrise sub numele de hiperglicinemii cetotice. În acidemia propionică deficitul enzimatic interesează propionil-CoA-carboxilaza (fig. 3.23) și poate fi evidențiată

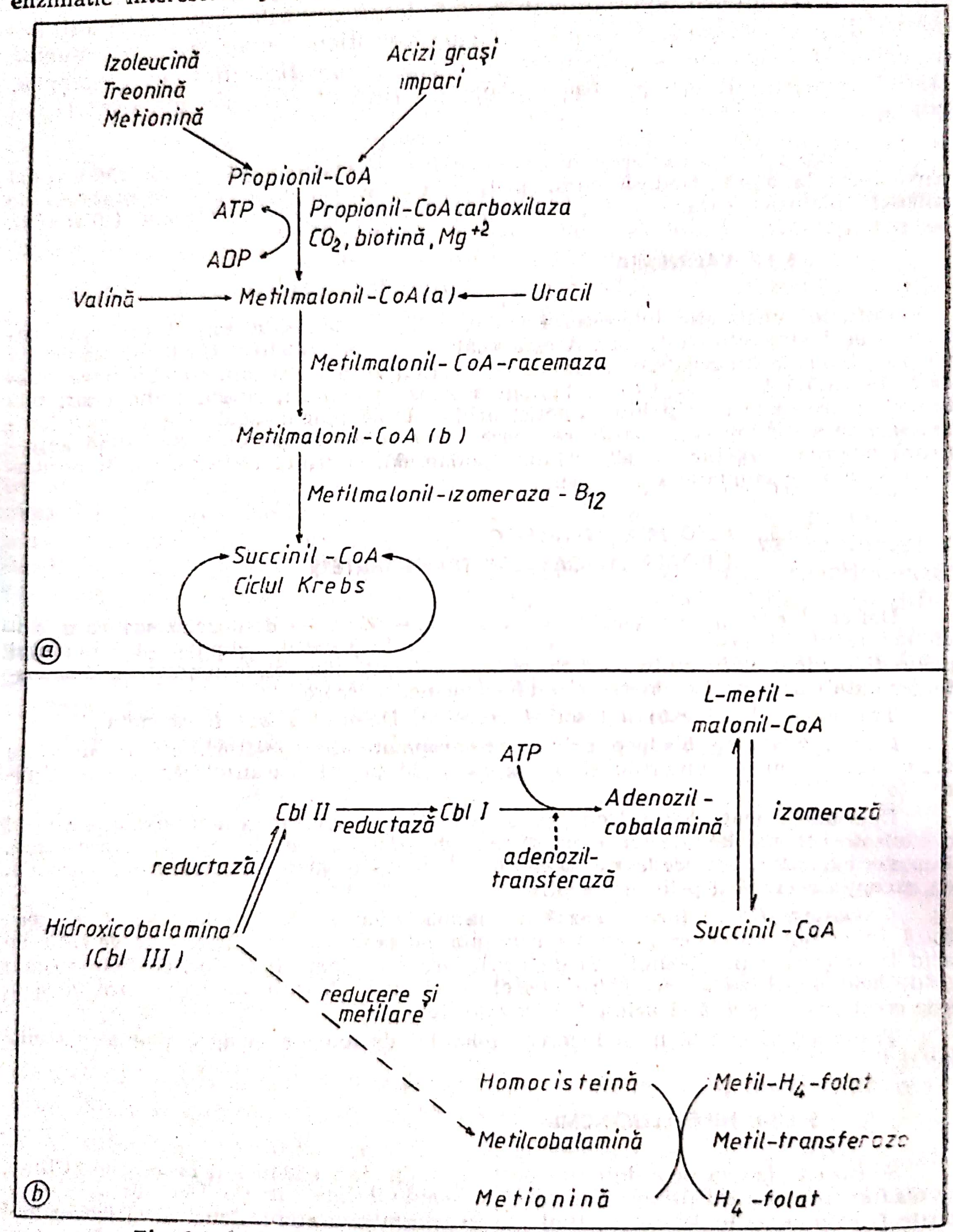

Izoleucină
Treonină
Metionină
Acizi grași impari
Propionil-CoA
ATP
ADP
Propionil-CoA carboxilaza
$CO_2$, biotină, $Mg^{+2}$
Valină
Metilmalonil-CoA (a)
Uracil
Metilmalonil-CoA-racemaza
Metilmalonil-CoA (b)
Metilmalonil-izomeraza - $B_{12}$
Succinil-CoA
Ciclul Krebs
ⓐ
L-metil-malonil-CoA
ATP
Cbl II
reductază
Cbl I
Adenozil-cobalamină
izomerază
adenozil-transferază
reductază
Hidroxicobalamina (Cbl III)
Succinil-CoA
reducere și metilare
Homocisteină
Metil-$H_4$-folat
Metilcobalamină
Metil-transferaza
Metionină
$H_4$-folat
ⓑ

*Fig. 3.23.* *a* Metabolismul propionil CoA și metilmalonil CoA. *b* Metabolismul intermediar al cobalaminelor. Conversia în coenzimă activă.

în ficat, leucocite, celule amniotice și fibroblaști cutanați. Acțiunea corectivă a biotinei asupra deficitului enzimatic (biotina este cofactor enzimatic), a permis separarea a două forme : biotin-sensibilă și biotin-insensibilă.

Boala se transmite autosomal recesiv. Heterozigoții au o activitate enzimatică reprezentînd 50% din normal.

Debutul are loc în perioada neonatală, rareori mai tîrziu.

*Tabloul clinic* este de mare gravitate și asociază manifestări neurologice severe (hipotonie, crize de hipertonie, convulsii, comă, mișcări anormale), vărsături (semn inaugural deseori), tulburări respiratorii (polipnee, tulburări de ritm respirator, crize de apnee). Hematologic se constată leuconeutropenie și trombocitopenie. Radiografia de schelet evidențiază osteoporoză severă (clinic, sînt posibile fracturi).

*Biologic* se constată acidoză metabolică severă, cetoză și uneori hipoglicemie și hipogamaglobulinemie. Cromatografia în fază gazoasă pune în evidență acumularea importantă și caracteristică de acid propionic în ser și urină. Cromatografia simplă, evidențiază creșterea nivelurilor sanguine de aminoacizi ramificați, lizină și mai ales glicină. În urină sînt prezenți propionilglicina, metilcitratul, acidul tiglic și tiglil-glicina. Cetonuria este importantă și este reprezentată de butanonă (corp cetonic cu lanț lung). Lactatemia, piruvatemia și amoniemia pot fi crescute. Glicinuria (cromatografia aminoacizilor urinari), atinge 0,5—1 g/24 h și are valoare de diagnostic.

*Diagnosticul* este sugerat de prezența sindromului de detresă neurologică severă asociat cu acidocetoză și anomalii hematologice și se confirmă prin cromatografie sanguină și urinară, precum și prin studiul activității enzimatice. Evoluția bolii se face de cele mai multe ori într-un singur timp spre deces, în decursul a cîteva zile sau săptămîni. În cazul în care evoluția se prelungește, aceasta capătă un caracter clinic (puseele evolutive fiind declanșate de obicei de infecții intercurente) și se traduc prin vărsături, polipnee, comă, acidoză, anomalii hematologice tranzitorii, convulsii. Progresiv se constituie un retard psihomotor sever și semne importante de malnutriție. Tratamentul este de urgență și se adresează pe de o parte anomaliilor clinice și metabolice amenințătoare de viață în perioada neonatală, pe de altă parte, vizînd diminuarea de durată a aportului proteic la 0,5 g/kg/zi cu suplimentarea de aminoacizi bine tolerați (se exclud leucina, izoleucina, treonina, valina și metionina întrucît calea lor metabolică este comună). Formele sensibile, beneficiază de administrare de biotină.

### 3.5.3.6. ACIDEMIA METILMALONICĂ

Studiile enzimatice prin încorporare de tritin în succinat, plecînd de la L-metilmalonil-CoA marcată, practicate pe ficat, leucocite, fibroblaști și celule amniotice, permit actualmente recunoașterea a trei deficite enzimatice distincte.

1. **Deficitul de metilmalonil-CoA-izomerază** (deficit total și insensibil la vitamina $B_{12}$), determină formele severe de boală neonatală. Este vorba de absența enzimei, alterarea sa structurală sau alterarea sa funcțională (alterarea afinității apoenzimei pentru coenzimă).

2. **Deficitul coenzimei dezoxiadenozilcobalaminei.** Existența unor deficite de metilmalonil/CoA—izomerază care *in vitro* se corectează după administrarea de vitamină $B_{12}$ a pus în evidență forme de boală în care deficitul apare situat la nivelul coenzimei, legat probabil de un defect de sinteză sub influența vitaminei $B_{12}$ exogene (deficit de reductază sau dezoxiadenoziltransferază) (vezi fig. 3.23).

Acest tip de deficit enzimatic este întîlnit în cazul asocierii între acidemia metilmalonică și homocistinurie.

3. **Deficitul de metilmalonil-CoA-racemază** (observație unică, în care se asociază și o diminuare a activității enzimelor din ciclul ureogenetic).

Modalitatea de transmitere a bolii este autosomal recesivă.

Heterozigoții pot fi depistați prin probe de încărcare cu precursori (propionat, valină) sau studiul activității enzimatice în leucocite. Depistarea neonatală a bolii este de asemenea posibilă prin detectarea unor niveluri crescute de acid metilmalonic în lichidul amniotic sau urina gravidei, precum și prin studiul direct al activității enzimatice în culturi de celule amniotice.

Clinic se distinge o formă gravă cu debut neonatal, după un interval liber de cîteva zile, cu evoluție de obicei fatală într-un singur timp și o formă cu debut întîrziat și evoluție ciclică, tradusă prin episoade repetate caracterizate prin vărsături, polipnee, comă, acidocetoză, anomalii hematologice (leucopenie, trombocitopenie), convulsii, retard psihomotor, infecții frecvente, semne de malnutriție, osteoporoză, moniliază cronică. Sfîrșitul fatal este oricînd posibil în cursul episoadelor acidocetozice, declanșate cel mai des de infecțiile recurente.

Din punct de vedere biologic, în puseele evolutive, cromatografia în fază gazoasă evidențiază creșterea concentrației de acid metilmalonic în singe, urină și LCR, însoțită uneori de creșteri ale acidului propionic.

Între pusee nivelurile de acid metilmalonic scad, însă la probele de încărcare cu precursori (în special valină), acestea cresc din nou însoțindu-se de acidocetoză.

Alte anomalii biologice constau în hiperglicinemie cu glicinurie, creșterea lactacidemiei, piruvicemiei, amoniemiei și uricemiei (aceasta din urmă ca urmare a scăderii *clearance*-ului renal de acid uric, putînd antrena prin ea însă o nefropatie tubulointerstițială cronică).

Tratamentul constă în dietă cu concentrație redusă de treonină, izoleucină, valină și metionină. Formele sensibile beneficiază de administrare de vitamina $B_{12}$.

### 3.5.3.7. BETA-METIL-CROTONIL-GLICINURIA
### (deficitul de beta-metil-crotonil-CoA-carboxilază)

Deficitul enzimatic blochează transformarea beta-metil-crotonil-CoA în beta-metil-glutaconil-CoA. Acesta poate fi demonstrat în culturi de fibroblaști și asociază în realitate și un deficit de propionil-CoA-carboxilază, așa cum o sugerează excreția anormală de derivați propionici tiglil-glicină, metilcitrat, 3-OH-propionat. Deficitul celor două carboxilaze se dovedește *in vitro* reversibil la administrare de biotină bolnavului, în doze farmacologice.

Prezența acestui dublu deficit permite incriminarea unei anomalii primare comune de transport sau metabolism al biotinei (se presupune existența unei anomalii de holocarboxilazo-sintetază, enzimă comună care activează biotina și permite legătura sa de apocarboxilaze).

Clinic, debutul este neonatal, tabloul asociind dificultăți de alimentație, hipotonie, absența reflexelor osteotendinoase, vărsături, *rash* eritematos și miros particular al urinii, comparat cu mirosul urinii de pisică. Biologic se constată alături de acidocetoză, eliminarea urinară a unor mari cantități de beta-metil-crotonil-glicină și acid beta-OH-izovaleric.

Diagnosticul, sugerat clinic, este susținut de datele biologice și demonstrat de prezența deficitului enzimatic în culturi de fibroblaști. Administrarea de biotină corijează anomaliile biologice și ameliorează tabloul clinic.

### 3.5.3.8. DEFICITUL DE BETA-CETOTIOLAZĂ

Blocul enzimatic studiat izotopic pe culturi de fibroblaști cutanați împiedică clivarea alfa-metil-aceto-acetil-CoA în propionil-CoA și acetil-CoA.

Transmisia este probabil autosomal recesivă. Heterozigoții pot fi depistați prin proba de încărcare cu izoleucină care antrenează creșterea importantă a eliminării urinare de acid alfa-metil-beta-hidroxibutiric.

Manifestările clinicobiologice situează deficitul de beta-cetotiolază în cadrul sindromului de hiperglicinemie cetotică (vezi anterior) și se traduc prin episoade repetate de vărsături cu cetoacidoză metabolică (cel mai des precipitate de infecții intercurente) și care conduc la alterarea progresivă a stării de conștiență pînă la comă. Biologic se constată hiperglicinemie, hiperglicinurie, cetoză (corpi cetonici cu lanț lung : butanonă), hiperamoniemie. Hematologic se constată neutropenie și trombocitopenie, iar radiologic osteoporoză difuză.

Diagnosticul sugerat clinico-biologic, este susținut de acumularea în urină de acid alfa-metil-beta-hidroxibutiric și acid metil-acetilacetic. În cursul episoadelor evolutive, excreția acestor acizi crește în urină, fiind detectabili în sînge (ca de altfel și în cursul probelor de încărcare cu izoleucină). Coexistă de asemenea excreția urinară anormală de tiglil-glicină. Confirmarea diagnosticului necesită ca argument ultim, evidențierea deficitului enzimatic.

### 3.5.3.9. ACIDURIA 3-OH-3-METIL-GLUTARICĂ

### (deficitul de 3-OH-3-metil-glutaril-CoA-liază)

Această anomalie se traduce prin acidoză metabolică severă și aciduria organică constituită din următorii cataboliți acizi: acidul 3-OH-metil-glutaric, acidul 3-metil-glutaconic și un număr de derivați ai acestora cum sînt acidul 3-OH-3-metil-butiric, acidul 3-metil-glutaric și acidul 3-OH-izovaleric.

Profilul aciduriei situează precis blocul enzimatic la nivelul celei de a 6-a și ultima etapă a catabolismului leucinei. Deficitul enzimatic poate fi studiat pe leucocite și culturi de fibroblaști cutanați (5—8% din normal).

### 3.5.3.10. ASPECTE GENERALE PRIVIND TRATAMENTUL ANOMALIILOR METABOLISMULUI AMINOACIZILOR RAMIFICAȚI

Abordarea aspectelor de urgență din cadrul acestui grup de afecțiuni face apel la mijloace de epurare (exsanguinotransfuzie, dializă peritoneală), suprimarea aportului proteic, tamponarea acidozei metabolice, aport de vitamine.

Terapia de durată a formelor cu evoluție suficient de lungă, este în esență dietetică, vizînd reducerea aportului de precursori, în funcție de localizarea deficitului enzimatic în cauză. Dacă pentru formele ușoare de boală poate fi suficientă reducerea aportului proteic la 1—1,5 g/kg/zi, în formele severe devin necesare regimurile sintetice. În acest din urmă caz devin necesare condiții speciale de tratament și supraveghere biologică în servicii specializate.

Administrarea unui supliment de glicină s-a dovedit utilă terapeutic, aceasta acționînd ca factor de conjugare a acizilor organici. Terapia vitaminică trebuie încercată, dată fiind posibilitatea unor forme sensibile la acțiunea coenzimelor (tiamină, dezoxiadenozilcobalamină, biotină).

## 3.5.4. TULBURĂRILE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR DIN CICLUL UREEI

Sinteza hepatică a ureei (ciclul urogenetic Krebs-Henseleit) se desfășoară în următoarele etape (fig. 3.24).

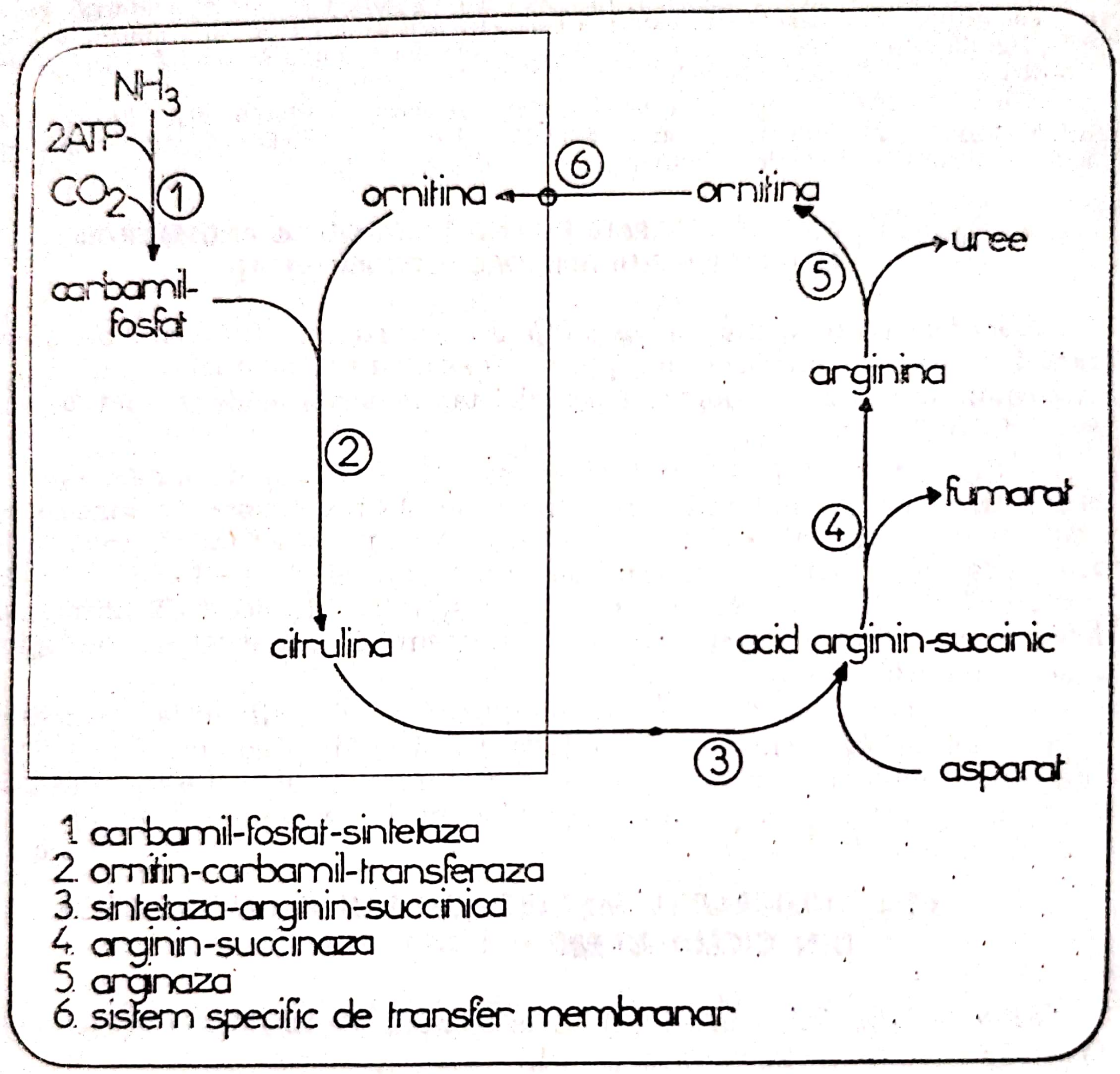
1. Sinteza carbamilfosfatului din amoniac și $CO_2$, în prezența ATP și sub controlul carbamilfosfat sintetazei 1, enzimă cu distribuție exclusiv hepatică și activată de acetilglutamat. Spre deosebire de aceasta, carbamilfosfat sintetaza 2 are distribuție pluritisulară, este acetil-glutamat independentă, utilizează preferențial glutamina și nu amoniacul, iar carbamilfosfatul căreia îi dă naștere, este utilizat în sinteza pirimidinelor.

2. Condensarea carabamilfosfatului cu ornitina pentru a forma citrulina, sub acțiunea ornitin-carbamiltransferazei (ornitin-transcarbamilază).

3. Citrulina se combină cu aspartatul formînd acid arginin-succinic sub acțiunea arginin-succinic-sintetazei.

4. Acidul arginin-succinic este clivat de către arginin-succinază (arginin-succinat-liază) în fumarat și arginină.

5. Arginina este hidrolizată de către arginază, eliberînd o moleculă de uree, cu regenerarea ornitinei.



$NH_3$
2ATP
$CO_2$
①
carbamil-fosfat
ornitina
⑥
ornitina
uree
⑤
arginina
②
fumarat
④
citrulina
acid arginin-succinic
③
asparat
1 carbamil-fosfat-sintetaza
2 ornitin-carbamil-transferaza
3 sintetaza-arginin-succinica
4 arginin-succinaza
5 arginaza
6 sistem specific de transfer membranar

*Fig. 3.24.* Ciclul ureogenetic (în chenar etapa mitocondrială).

### 3.5.4.1. HIPERAMONIEMIILE LEGATE DE DEFICITELE ENZIMATICE ALE CICLULUI UREEI

Sînt cunoscute în patologie, deficite pentru toate cele 5 enzime ale ciclului ureogenetic. Deficitul este fie total și în acest caz este vorba de forme precoce și letale de boală, fie persistă o activitate enzimatică reziduală de 5—20% din normal, generînd forme cu debut întîrziat și toleranță mai mult sau mai puțin îndelungată față de boală. Transmisia genetică a acestor deficite enzimatice este recesiv autosomală, exceptînd deficitul de ornitincarbamil-transferază care se transmite dominant legat de sex. Heterozigoţii pot fi întîmplător depistaţi prin creşterile cantităţilor de substrat în sînge şi urină la proba de încărcare, dar mai ales prin studiul activităţii enzimatice (hematii, leucocite, fibroblaşti), care indică valori intermediare. Unele dintre deficitele enzimatice pot fi diagnosticate şi prenatal (deficitul de arginin-succinat-sintetază, deficitul de arginin-succinază). Toate deficitele enzimatice ale ciclului ureei au un număr de trăsături clinicobiologice comune, cea mai pregnantă dintre acestea fiind hiperamoniemia, ca urmare a incapacităţii de detoxifiere amoniacală a organismului în prezenţa deficitului enzimatic. Hiperamoniemia este permanentă şi în general moderată, însă înregistrează majorări considerabile după ingestia de proteine sau în stările hipercatabolice (infecţii, traumatism, etc.). În acest din urmă caz (în perioadele de majorare a amoniemiei), apar manifestări clinice mai mult sau mai puţin intense : vărsături, ataxie, convulsii, obnubilare, comă. Evoluţia se face fie într-un singur timp spre deces, în formele cu debut neonatal, fie — dacă este vorba de forme cu debut întîrziat — evoluţia capătă un caracter ciclic cu accese repetate, declanşate de un aport proteic excesiv şi suprimate rapid prin întreruperea aportului. În aceste forme întîrzierea psihică devine progresiv aparentă, probabil ca urmare a intoxicaţiei amoniacale. În perioadele dintre accese, cu excepţia retardului psihic, starea clinică este variabilă, notîndu-se ca element caracteristic, refuzul spontan şi selectiv al proteinelor. Inconstant, există hepatomegalie. Indiferent de tipul deficitului enzimatic, sub aspectul momentului de debut şi evoluţiei, se descriu trei forme clinice : forma neonatală, forma sugarului, forma copilului.

Forma neonatală debutează după un interval liber variind de la 24 de ore la cîteva zile. Primele manifestări constau în refuzul lichidelor, vărsături, alterarea conştienţei. După 24—48 de ore, tabloul devine dramatic prin instalarea unei grave detrese neurologice cu dispariţia reflexelor arhaice, hipertonie care se accentuează în crize, mişcări anormale ale membrelor, convulsii, nistagmus, tulburări de ritm respirator, stare de comă care se accentuează progresiv, hepatomegalie şi sindrom hemoragic prin coagulopatie de producţie. Evoluţia este frecvent fatală.

Forma sugarului debutează după cîteva zile, săptămîni sau luni de la naştere şi se traduce prin manifestări digestive (vărsături, anorexie, hepatomegalie, semne de malnutriţie), manifestări neurologice (perioade de somnolenţă alternînd cu perioade de agitaţie, tremurături, convulsii, alterări EEG). Evoluţia se face prin episoade acute în cursul cărora la manifestările anterioare se adaugă alterarea stării de conştienţă pînă la comă. Progresiv retardarea psihică devine evidentă.

Forma copilului are modalităţi de traducere diferite : episoade brutale de comă precipitate de infecţii sau intervenţii terapeutice la copii cu dezvoltare psihomotorie pînă atunci normală, episoade neexplicate de vărsături, crize migrenoase, dezgust pentru alimentele bogate în proteine.

Oricare ar fi forma de evoluţie a bolii, biologic, hiperamoniemia rămîne elementul esenţial, deşi este variabilă cu aportul proteic. Dezechilibrul acidobazic prezent în perioadele comatoase este variabil : acidoză (cu sau fără cetoză) sau dimpotrivă alcaloză. Proba de încărcare cu substrate specifice sau proteine globale amplifică hiperamoniemia. Ureea sanguină este rareori scăzută, explicația acestui din urmă fapt fiind ipotetică (se postulează posibilitatea sintezei ureei pe calea acidului guanidino-succinic). Modificările aminoacizilor sanguini și urinari nu sînt caracteristice exceptînd cazurile în care apar acumulări ale substratelor enzimatice (citrulină, acid arginino-succinic, arginină). Prezența derivaților orotici este în schimb considerată suficient de caracteristică pentru a constitui un mijloc de depistare. Aceasta se explică prin derivarea carbamilfosfatului pe calea metabolică a pirimidinelor, posibilă teoretic pentru toate deficitele enzimatice ale ciclului ureei, cu excepția deficitului de carbamil-fosfat-sintetază.

În cele ce urmează vor fi expuse caracteristicile particulare ale celor 5 deficite enzimatice din ciclul ureogenetic.

A. **Deficitul de carbamilfosfat-sintetază 1 (Hiperamoniemia „idiopatică" tip I).** Deficitul complet și izolat corespunde formelor grave neonatale anterior descrise, cu evoluția rapid fatală. Hiperamoniemia este prezentă și evocatoare. Absența acumulării metaboliților intermediari din ciclul ureogenetic orientează de la început asupra anomaliei primei etape a acestuia. Citrulinemia este scăzută, iar excreția anormală de acid orotic lipsește în această boală. În alte cazuri însă deficitul enzimatic este parțial și eventual asociat altor deficite enzimatice. În aceste forme clinic și biologic similare, se asociază acidocetoză, hiperglicinemie și acidurie organică, ceea ce pune în discuție o acidemie propionică sau metilmalonică (vezi anterior).

B. **Deficitul în ornitin-carbamil-transferaza** (Hiperamoniemia „idiopatică" tip II) se transmite dominant legat de sex și prezintă o dublă heterogenitate : cantitativă (deficite totale sau parțiale) și calitativă (pH optim de activitate, afinitate diferită pentru cele 2 substrate, distribuție viscerală : ficat, intestin, creier). Forma neonatală corespunde unui deficit enzimatic total și interesează băieții homozigoți. Pentru fetițele heterozigote (transmițătoare) deficitul este parțial, expresia clinică variabilă ca intensitate, iar evoluția prelungită, controlată prin simpla reducere a aportului proteic. Se cunosc însă și forme de boală la băieți cu deficit parțial și evoluție prelungită.

*Clinic,* tabloul asociază retard psihic, comă recidivantă cu vărsături și convulsii. Biochimic se constată creșterea acidului glutamic și glutaminei în sînge și urină. Cu excepția probelor de încărcare ornitinemia nu este crescută. În urină se elimină cantități importante de metaboliți intermediari ai căii pirimidinice, în special acid erotic. Amoniacul este crescut în sînge, urină, LCR, creșterile fiind și mai mari după proba de încărcare cu clorură de amoniu.

C. **Citrulinemia (deficitul de arginin-succinat-sintetază).** Tarnsmisia bolii este autosomal-recesivă. Deficitul enzimatic poate fi evidențiat în culturi de fibroblaști sau limfocite, fiind în unele cazuri calitativ (reducerea afinității pentru substrat). Clinic se constată retardare psihică, accese de vărsături cu somnolență, hipokaliemie, alcaloză. EEG prezintă alterări difuze. În afara aspectelor comune, deja semnalate, se descrie o formă asimptomatică, o formă fără hiperamoniemie în condiții bazale, o formă neonatală letală și o formă benignă. *Particularitatea biologică majoră,* care constituie și criteriul de diagnostic, este hipercitrulinemia cu citrulinurie. Cromatografia aminoacizilor sanguini evidențiază în plus, creșterea acidului glutamic, glutaminei, lizinei și alaninei, cu scăderea argininei. Hiperamoniemia, cu excepția unor cazuri particulare, este prezentă. Prezența în alte cazuri a homocitrulinei și homoargininei, cataboliți ai lizinei, a fost interpretată ca fiind consecința unei inhibiții secundare a metabolismului lizinei realizată de hipercitrulinemie sau hiperamoniemie, posibil apariția unui ciclu ureogenetic accesoriu prin homoanalogi sau prin rolul de substrat a lizinei și homocitrulinei pentru argininsuccinat sintetază.

D. **Aciduria arginin-succinică.** Deficitul enzimatic interesează arginin-succinaza și este evidențiabil în ficat, creier, hematii, fibroblaști, celule amniotice (diagnostic prenatal posibil). Clinic, se descrie o formă neonatală letală și o formă cu debut întîrziat, asociind retard psihic, ataxie, convulsii, stagnarea creșterii și anomalii ale pielii (uscată, rugoasă), și părului (sfărîmicios). Uneori se constată hepatomegalie și suflu sistolic. Biologic se constată creșterea acidului arginin-succinic (uneori și citrulinei și glutaminei) în sînge și urină.

E. **Argininemia.** Deficitul enzimatic interesează arginaza și poate fi evidențiat în ficat, hematii, fibroblaști. Transmisia este autosomal recesivă. Tabloul clinic, asociază retard psihic, diplegie spastică, convulsii. Biochimic, în afara hiperamonimiei, elementul caracteristic este creșterea argininei în sînge și urină.

### 3.5.4.2. ALTE HIPERAMONIEMII, ÎN AFARA DEFICITELOR ENZIMATICE ALE CICLULUI UREOGENETIC

În acest cadru se înscriu unele dintre următoarele trei categorii de anomalii metabolice: anomaliile metabolice ale lizinei, ornitinei și aminoacizilor ramificați.

#### 3.5.4.2.1. ANOMALIILE METABOLISMULUI LIZINEI

A. **Deficitul în lizin-dehidrogenază (intoleranța congenitală la lizină).** Activitatea enzimatică evidențiabilă pe fragment de ficat (PBH) reprezintă 25% din normal. Tulburarea primară interesează catabolismul lizinei, hiperlizinemia inhibînd secundar arginaza și prin aceasta sinteza ureei, cu apariția hiperamoniemiei. Clinic, tabloul asociază episoade repetate de vărsături cu convulsii și comă și debut de la naștere. *Biologic*, în afara hiperamoniemiei (amplificată de proba de încărcare cu proteine sau lizină) se constată creșterea concentrațiilor de lizină și arginină în sînge și urină, ureea sanguină fiind normală.

B. **Intoleranța familială la proteine cu aminoacidurie dibazică (intoleranța proteică cu lizinurie).** Mecanismul bolii este ipotetic: anomalie de transport renal, intestinal, dar mai ales hepatocitar, interesînd aminoacizii dibazici, cu diminuare a disponibilității de ornitină și arginină în ciclul ureei. Debutul bolii coincide cu introducerea laptelui de vacă în alimentație și se traduce prin vărsături, diaree, stagnare ponderală. Ulterior, se constată retard staturoponderal, atrofie musculară, osteoporoză, hepatomegalie ± splenomegalie, leuconeutropenie. Dezvoltarea psihomotorie este variabilă. În evoluție, bolnavii exclud spontan din alimentație laptele, ca și alimentele bogate în proteine.

Hiperamoniemia apare în puseele evolutive. Ureea sanguină este scăzută. Aminoaciduria interesează lizina, arginina și ornitina, nivelurile sanguine ale acestora fiind scăzute, iar *clearance*-ul renal crescut. Încărcarea orală cu acești aminoacizi evidențiază reducerea absorbției lor intestinale. Probele de încărcare proteică produc tulburări digestive și amplifică amoniemia (cu uree sanguină scăzută), ca de altfel și încărcarea cu lizină, în timp ce administrarea de arginină și ornitină previne apariția anomaliilor și normalizează producția de uree. Explorarea funcțională hepatică evidențiază creșterea transaminazelor și lactatdehidrogenazelor, element ce distinge această anomalie de hiper-dibazic-aciduria fără hiperamoniemie.

### 3.5.4.2.2. ANOMALIILE METABOLISMULUI ORNITINEI

A. **Hiperornitinemia de tip 1.** Deficitul enzimatic pare a interesa sistemul de transport intramitocondrial al ornitinei. *Clinic,* debutul este neonatal, tabloul asociind crize de agitație alternînd cu perioade subcomatoase, convulsii mioclonice, accese de ataxie. În evoluție se constituie un retard psihomotor sever. Ornitina și amoniacul sînt crescute în sînge. În urină se elimină homocitrulină (ornitina lipsește). Încărcarea proteică declanșează anomaliile clinicobiologice, iar întreruperea aportului ameliorează tabloul clinic și normalizează perturbările metabolice. Proba de încărcare cu ornitină evidențiază o ornitinemie anormal crescută și prelungită. Aportul suplimentar de ornitină și arginină, diminuă amoniemia și crește homocitrulinuria.

### 3.5.4.2.3. ANOMALIILE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR RAMIFICAȚI

Dintre acestea, acidemia propionică, acidemia metilmalonică și deficitul de meta-ceto-tiolază, se însoțesc de hiperamoniemie. În toate cazurile (vezi anterior), se realizează o hiperglicinemie cu cetoacidoză.

### 3.5.4.3. MIJLOACE DE TRATAMENT ÎN ANOMALIILE ENZIMATICE ALE CICLULUI UREEI

Obiectivul principal al tratamentului îl constituie minimalizarea hiperamoniemiei. În formele neonatale cu tablou clinic grav sau în puseele acute din formele cu evoluție mai lungă pot fi necesare alături de întreruperea aportului proteic, mijloace de epurare (dializă peritoneală, exsanguinotransfuzie). Ca terapie de durată se indică reducerea aportului proteic la 1,5 g/kg/zi (la sugar și copil) administrat în mese mici, repetate. În formele cu argininemie redusă, adaosul de arginină se dovedește util. În unele cazuri, în locul simplei restricții proteice, au fost utilizate regimuri sintetice realizate prin amestecul de aminoacizi special aleși și în proporții prestabilite. În alte cazuri, restricției proteice i s-a asociat cetoanalogi și hidroxianalogi de aminoacizi ramificați (metionină, fenilalanină).

Reducerea absorbției intestinale de amoniac beneficiază de antibiotice orale cu spectru larg (ex. neomicină) și lactuloză (acidifierea mediului intestinal diminuă absorbția). Infecțiile intercurente necesită tratament energic, ele constituind stări hipercatabolice de natură să declanșeze apariția acută a manifestărilor clinico-biologice.

Indiferent de mijloacele utilizate, cu unele excepții, retardul psihic nu poate fi prevenit.

## 3.5.5. TULBURĂRILE METABOLISMULUI GLICINEI

Degradarea completă a glicinei (fig. 3.25) se face pe patru căi :

— retransformarea în serină, care apoi este dezaminată la acid piruvic (cale accesorie)

— condensare în succinil-CoA care conduce la acid delta-amino-levulinic, precursor al porfirinelor

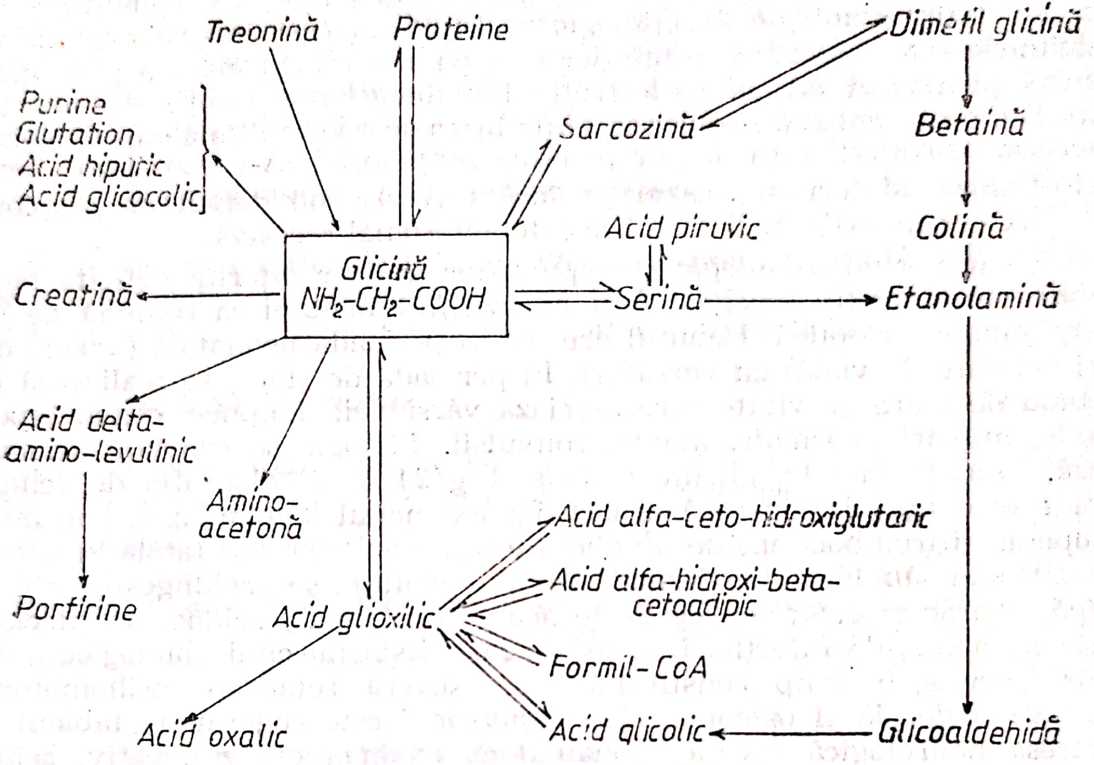

Treonină
Proteine
Dimetil glicină
Purine
Glutation
Acid hipuric
Acid glicocolic
Sarcozină
Betaină
Acid piruvic
Colină
Glicină
$NH_2$-$CH_2$-COOH
Creatină
Serină
Etanolamină
Acid delta-amino-levulinic
Amino-acetonă
Porfirine
Acid alfa-ceto-hidroxiglutaric
Acid alfa-hidroxi-beta-cetoadipic
Acid glioxilic
Formil-CoA
Acid oxalic
Acid glicolic
Glicoaldehidă

*Fig. 3.25.* Metabolismul glicinei.

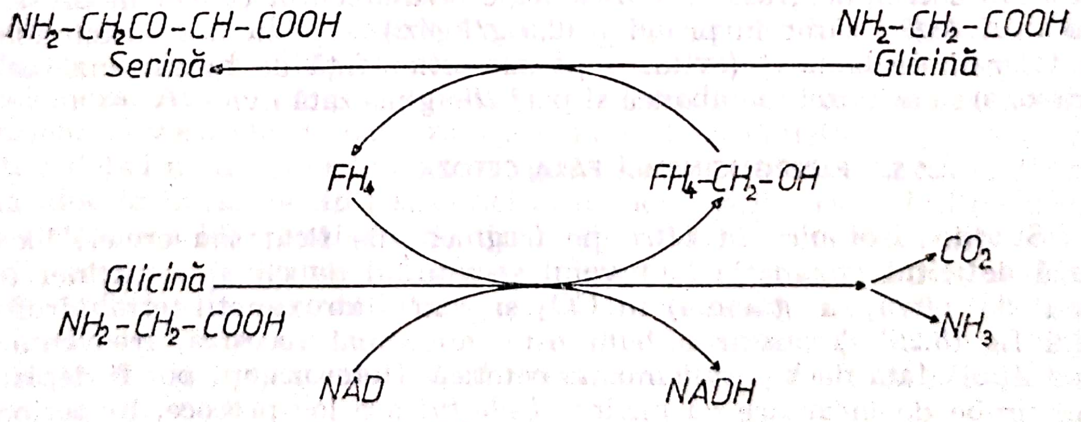

$NH_2$-$CH_2$CO-CH-COOH
Serină
$NH_2$-$CH_2$-COOH
Glicină
$FH_4$
$FH_4$-$CH_2$-OH
Glicină
$NH_2$-$CH_2$-COOH
$CO_2$
$NH_3$
NAD
NADH

*Fig. 3.26.* Schema clivajului glicinei.

— dezaminare în acid glioxilic care conduce prin mai multe reacții ireversibile la acid oxalic

— clivaj direct în $CO_2$ și amoniac, cu formare de acid hidroximetil-tetrahidrofolic (fig. 3.26).

În ceea ce privesc hiperglicinemiile, considerate separat în cadrul anomaliilor metabolismului glicinei, acestea se împart convențional în hiperglicinemii cu cetoză și hiperglicinemii fără cetoză. Actualmente, hiperglicinemiile cu cetoză nu par a avea o cauză unică (deficitele enzimatice care le produc pot fi diferite). Hiperglicinemia necetotică în schimb, corespunde unei anomalii primitive a metabolismului glicinei.

### 3.5.5.1. SINDROMUL DE HIPERGLICINEMIE CU CETOZĂ

Se admite în prezent că hiperglicinemia cu cetoză constituie un sindrom clinicobiologic de etiologie multiplă, în care hiperglicinemia cu glicinurie este secundară inhibiției reacției de transformare a glicinei în serină prin acizi organici (derivați ai aminoacizilor ramificați) acumulați. Deficitele enzimatice responsabile interesează : metilmalonil-CoA-izomeraza, izovaleril-CoA-dehidrogenaza, propionil-CoA-carboxilaza, beta-ceto-tiolaza. Majoritatea cazurilor însă recunosc un deficit de propionil — CoA — corboxilază. Transmisia este autosomal recesivă.

*Tabloul clinico-biologic* corespunzător acestor diferite deficite enzimatice este relativ omogen, fapt ce justifică denumirea comună de hiperglicinemie cetotică. Debutul are loc în perioada neonatală (uneori din primele ore de viață) cu vărsături. În perioada de stare, se realizează un tablou de mare gravitate care asociază vărsături, polipnee, comă, hipertonie, mișcări anormale, ataxie, convulsii. Biologic se constată acidocetoză, hiperglicinemie, glicinurie (0,5—1 g/24/h). Radiografia de schelet poate evidenția osteoporoză difuză, iar examenul hematologic, leuconeutropenie și trombocitopenie. *Evoluția* este de obicei rapid fatală în decurs de zile sau săptămîni. În formele în care evoluția se prelungește, aceasta capătă caracter ciclic, cu episoade acute repetate de acidocetoză declanșate de obicei de infecție, însoțite de manifestările clinicobiologice anterior descrise, în timp constituindu-se o severă retardare psihomotorie, staturoponderală și osteoporoză. *Diagnosticul* este sugerat de tabloul de detresă neurologică severă neonatală cu examen clinic negativ, acidocetoză și leuconeutropenie cu trombocitopenie. Confirmarea diagnosticului se face cromatografic și enzimologic. *Tratamentul* constă în prescrierea unui regim sărac în proteine (0,5 g/kg/zi), suplimentat cu aminoacizii tolerați de bolnavi (evitarea precursorilor față de blocul enzimatic), tamponarea acidozei metabolice și perfuzie glucozată i.v.

### 3.5.5.2. HIPERGLICINEMIA FĂRĂ CETOZĂ

Studiile izotopice *in vitro* pe fragment de ficat sau creier, localizează deficitul enzimatic la nivelul sistemului de clivaj a glicinei (enzima de clivaj a glicinei) în $CO_2$ și acid hidroximetil-tetrahidrofolic (vezi fig. 3.26). Transmisia bolii este autosomal recesivă, frecvența sa fiind dublă față de hiperglicinemia cetotică. Heterozigoții pot fi depistați prin probe de încărcare cu glicină. *Debutul* are loc precoce, în perioada neonatală prin stare de rău convulsiv (convulsii-comă) și tulburări de tonus. Dacă momentul este depășit, se constituie rapid o encefalopatie convulsivantă (deseori de tip spasm în flexie) însoțită de spasticitate, microcefalie, cu alterări EEG severe. Sînt comunicate rare cazuri cu alterări psihomotorii moderate sau chiar absente. Chiar și în aceste forme cu evoluție prelungită, evoluția nu are niciodată caracter ciclic, fapt ce o distinge de hiperglicinemia cetotică. PEG poate evidenția dilatația sistemului ventricular și porencefalie. Biologic, se constată creșterea izolată a concentrațiilor de glicină în sînge, urină și LCR în absența acidocetozei și fără acidurie organică. În unele rare cazuri se asociază hiperamoniemie, hipooxalurie și mai ales o sensibilitate particulară la proba de încărcare cu valină. Diagnosticul este clinico-biologic (în special cromatografic), deficitul enzimatic fiind decelabil doar cu mijloace speciale de cercetare. Diferitele tentative terapeutice comunicate sînt decepționate : regim hipoproteic, regimuri sărace în glicină și serină, agenți de conjugare ai glicinei (benzoat de sodiu, acid acetilsalicilic), donori de unități monocarbonate (metionină), regimuri sărace în valină, stricnină (antagonist al efectului inhibitor a glicinei pe motoneuron).

### 3.5.5.3. GLICINURIA (FĂRĂ HIPERGLICINEMIE)

Se cunosc trei astfel de forme : *glicinuria ereditară cu litiază renală* (calculi din oxalat de calciu, asociat cu 0,5% glicină), *diabetul glucoglicinuric* și *rahitismul vitamino-D rezistent cu hiperglicinurie.*

### 3.5.5.4. SARCOZINURIA

Deficitul interesează sarcozin-dehidrogenaza, enzimă hepatică esențială, care oxidează sarcozina (N-metilglicina) în glicină în prezența unei flavoproteine specifice ca transportor de electroni și acidului tetrahidrofolic ca acceptor de formaldehidă. *Transmisia* este autosomal recesivă, iar heterozigoții pot fi depistați prin probe de încărcare cu sarcozină. *Clinic*, tabloul este variabil, traducîndu-se însă mai frecvent prin retard psihomotor și hepatosplenomegalie. Biologic, se constată acumularea de sarcozină în sînge, urină creier, ficat, țesuturi (amplificată prin probe de încărcare). Sub aspect terapeutic, se cunosc unele cazuri cu răspuns favorabil la acid folic.

### 3.5.5.5. HIPEROXALURIA ȘI OXALOZA

Hiperoxaluria este o anomalie metabolică în care în urină sînt eliminate mari cantități de oxalat (acidul oxalic formează cu calciul o sare de foarte mică solubilitate), conducînd la urolitiază oxalocalcică și nefrocalcinoză. Atunci cînd se constituie și depozite extrarenale de oxalat de calciu se vorbește de oxaloză. Se cunosc două deficite enzimatice diferite : deficitul de cetoglutarat — glioxilat — carboligază care determină hiperoxaluria de tip I și deficitul de acid D-gliceric dehidrogenază, care determină hiperoxaluria de tip II (fig. 3.27). Transmisia este autosomal recesivă. Anatomopatologic, în afara litiazei și nefrocalcinazei, coexistă leziuni de pielonefrită, nefrită interstițială, hidronefroză etc. Cristalele de oxalat de calciu sînt prezente în rinichi (tubii proximali) sau în țesuturile extrarenale (cord, tract urogenital, măduvă osoasă, peretele vaselor mici).

*Clinic*, atunci cînd există litiază renală, aceasta devine revelatoare pentru afecțiune, traducîndu-se prin colici renale, hematurie, infecții recidivante de tract urinar. Radiografia renală, evidențiază litiază. Oxaloza, cel mai des fără expresie clinică la început, se traduce prin nefrocalcinoză în special, care în evoluție determină insuficiență renală cu acidoză hipercloremică. Decesul se produce în copilărie (durata medie de supraviețuire este de 4 ani). Se cunosc însă forme cu debut tardiv și supraviețuire mai lungă (cel mult douăzeci de ani). Se semnalează în oxaloză posibilitatea apariției tulburărilor de ritm cardiac, retinitei pigmentare, manifestărilor articulare. Semnele neurologice sînt excepțional menționate.

*Biologic,* manifestarea comună ambelor forme de oxalurie este eliminarea urinară a unor mari cantități de oxalat de calciu (150—650 mg/24 h), variabilă însă de la o zi la alta, de la un caz la altul și independentă de tipul alimentației.

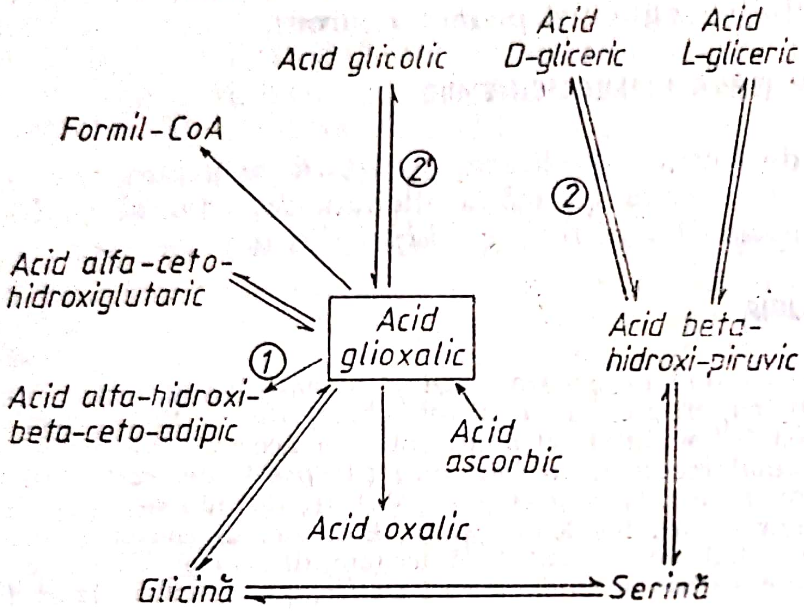


*Fig. 3.27.* Metabolismul acidului oxalic. *1* — Carboligază *2* — Dehidrogenaza acidului D-gliceric *2'* — Acid glioxalic-reductaza.

În *hiperoxaluria de tip I,* care corespunde majorității cazurilor, acidul glicolic este acela care se elimină în cantități mari, alături de mici cantități de acid glioxalic, în timp ce acidul D-gliceric lipsește în urină.

În *hiperoxaluria de tip II,* se elimină în mod caracteristic acid L-gliceric, în timp ce acidul glicolic lipsește.

*Diagnosticul* este sugerat de debutul precoce al urolitiazei, recurența infecțiilor de tract urinar, nefrocalcinoză, depozitele extrarenale de oxalat de calciu. Evidențierea în aceste condiții a hiperoxaluriei permite confirmarea diagnosticului și distinge hiperoxaluria de litiaza oxalocalcică comună în care excreția excesivă de oxalat lipsește. Distincția celor 2 tipuri de hiperoxalurie se bazează pe prezența în urină fie a acidului glicolic, fie a acidului L-gliceric. Se menționează posibilitatea apariției unei hiperoxalurii secundare în carența de vitamină $B_1$ și $B_6$.

Sub *aspect terapeutic* singura măsură posibilă este maximalizarea diurezei (aport crescut de lichide), alături de care în funcție de situație se poate pune problema intervențiilor urologice, hemodializei, transplantului renal. Încercările cu diete restrictive în acid oxalic și glicină, ca și utilizarea inhibitorilor enzimelor oxidative ale acidului glioxalic în acid oxalic, nu au dat rezultate.

### 3.5.5.6. ACIDEMIA D-GLICERICĂ

Se cunosc două tipuri de acidemie D-glicerică. Prima dintre forme intră în cadrul hiperglicinemiilor necetotice asociind o degradare psihomotorie severă cu hiperglicinemie și glicinurie. Deficitul enzimatic este evidențiabil în leucocite și interesează D-gliceric dehidrogenaza. Hiperglicinemia este în acest caz consecința unui blocaj secundar de clivaj al glicinei. În cea de a doua formă este vorba de o acidoză metabolică permanentă cu retard staturoponderal și psihomotor.

Sub aspect biologic, acumularea de acid D-gliceric în sînge și urină este comună ambelor forme.

Deficitul de D-gliceric dehidrogenază în aceste forme nu are nimic comun (clinic sau biologic) cu hiperoxaluria de tip II descrisă anterior.

## 3.5.6. TULBURĂRILE METABOLISMULUI ACIDULUI GLUTAMIC

Acidul glutamic provine pe de o parte din proteinele alimentare, iar pe de alta din degradarea histidinei, prolinei și ornitinei. Acidul glutamic joacă un rol major în metabolismul general al aminoacizilor (fig. 3.28, 3.29).

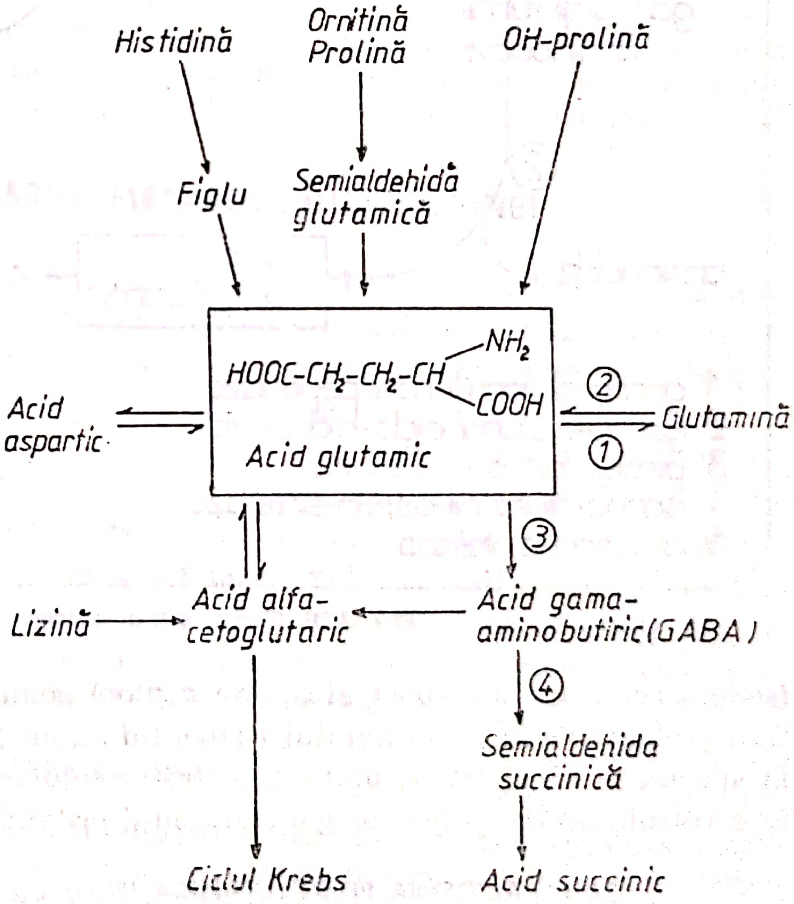

Histidină
Ornitină
Prolină
OH-prolină
Figlu
Semialdehidă glutamică
HOOC-CH₂-CH₂-CH NH₂ COOH
Acid glutamic
Acid aspartic
②
①
Glutamină
③
Lizină
Acid alfa-cetoglutaric
Acid gama-aminobutiric (GABA)
④
Semialdehida succinică
Ciclul Krebs
Acid succinic

*Fig. 3.28.* Metabolismul acidului glutamic. *1* — Glutaminsintetaza. *2* — Glutaminaza. *3* — Decarboxilaza acidului glutamic. *4* — GABA-transaminaza.

Cedînd ușor gruparea sa amino trece în acid alfaceto-glutaric și asigură prin aceasta transaminarea întregului cuplu aminoacizi-acizi cetonici. Glutamina căreia îi dă naștere sub controlul glutamin-sintetazei, reprezintă forma de transport a amoniacului care sub acțiunea unei glutaminaze hepatice regenerează amoniacul, utilizat apoi în sinteza ureei. În plus, glutamina ca donor de grupări amino intervine în sinteza purinelor și servește procesele de detoxifiere ca agent de conjugare. Sub acțiunea unei decarboxilaze specifice, a cărei coenzimă este piridoxal — fosfatul, acidul glutamic generează acid gama-amino-butiric (GABA) cu rol major în funcția cerebrală. Fiind un intermediar al ciclului gama-glutamil (sistem renal de transport al aminoacizilor) acidul glutamic asigură sinteza și degradarea glutationului (tripeptid : gamaglutamil-cistein-glicină). în special la nivel renal, unde concetrația celulară de glutation, reglează prin retroinhibiție sinteza de gamaglutamil-cisteină.

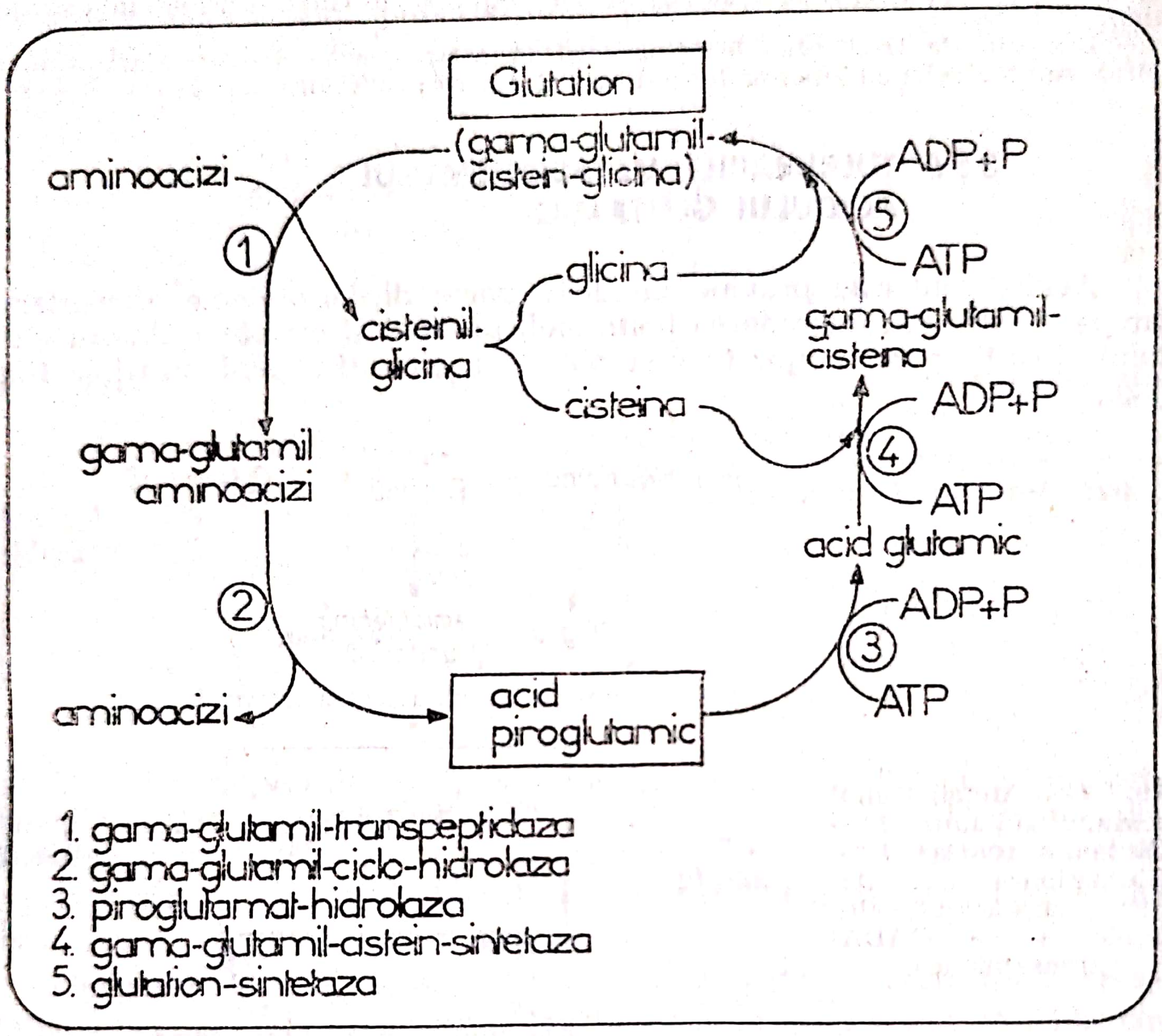

Glutation
(gama-glutamil-
cistein-glicina)
aminoacizi
①
cisteinil-
glicina
glicina
cisteina
ADP+P
⑤
ATP
gama-glutamil-
cisteina
ADP+P
④
ATP
acid glutamic
gama-glutamil
aminoacizi
②
aminoacizi
acid
piroglutamic
ADP+P
③
ATP
1. gama-glutamil-transpeptidaza
2. gama-glutamil-ciclo-hidrolaza
3. piroglutamat-hidrolaza
4. gama-glutamil-cistein-sintetaza
5. glutation-sintetaza

*Fig. 3.29.* Ciclul gama-glutamil.

### 3.5.6.1. ACIDEMIA PIROGLUTAMICĂ (Eldjarn și colab. 1970)

Deficitul interesează glutation-sintetaza și (spre deosebire de deficitul eritrocitar izolat din unele anemii hemolitice care evoluează în absența acidozei sau acumulării de acid piroglutamic) este un deficit tisular multiplu, activitatea enzimatică atingînd 5—10% în leucocite, 5% în eritrocite, 5% în fibroblaști, 2% în plasmă.

*Transmisia* este autosomal recesivă, activitatea enzimatică la heterozigoți înregistrînd valori intermediare.

Boala se traduce prin următoarea asociere: acidoză metabolică cu debut neonatal și evoluție cronică, necesitînd tamponare continuă; anemie hemolitică ce evoluează cu pusee de deglobulizare (uneori severe, alteori discrete sau infraclinice); inconstant, alterări neurologice cu retardare psihică.

*Biologic* se constată în afara acidozei metabolice, acumulare de acid piroglutamic în sînge, urină, L.C.R., lichid amniotic, eritrocite, mușchi etc., reducerea concentrației eritrocitare de glutation, ușoară hiperprolinemie (acumularea de prolină interesează și eritrocitele), cu prezența de metionin-sulfoxid. Acumularea de acid piroglutamic caracteristică bolii se datorește unei producții excesive, ca urmare a nivelurilor scăzute de glutation care dezinhibă (retrocontrol) sinteza de gama-glutamil-cistină. Aceasta din urmă devine substrat pentru gama-glutamil-transpeptidază, dar în egală măsură și pentru gama-glutamil-ciclotransferază, față de acțiunea căreia nu mai este protejată. Rezultă un ciclu gama-glutamil care se desfășoară în scurt-circuit (4 etape în loc de 5), de la gama-glutamil-cisteină la acid piroglutamic. *Diagnosticul* necesită evidențierea acidului piroglutamic prin cromatografie în fază gaz-lichidă. *Tratamentul* constă în alcalinizare cu bicarbonat și administrare de sînge.

### 3.5.6.2. ALTE ANOMALII ALE METABOLISMULUI ACIDULUI GLUTAMIC

Acestea sînt foarte rare și puțin cunoscute în prezent. A fost descrisă în acest cadru hiperacidemia glutamică (un caz familial cu encefalopatie convulsivantă) și aciduria alfa-ceto-glutamică (sindrom spastic, retardare psihică, convulsii).

## 3.5.7. TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIZINEI

Principala cale metabolică a lizinei constă în condensarea sa cu acidul alfa-cetoglutaric (sub acțiunea lizin-alfa-cetoglutarat-reductazei) pentru a forma zaharopina, care apoi este scindată de zaharopin dehidrogenază în semialdehida alfa-amino-adipică și glutamat. Semialdehida alfa-amino-adipică ia naștere din lizină și pe o cale metabolică secundă (calea acidului pipecolic) (fig. 3.30) conducînd în ambele cazuri la acid alfa-amino-adipic, care este apoi transaminat în acid alfa-ceto-adipic. Acesta din urmă suferă o decarboxilare oxidativă (alfa-ceto-adipic-decarboxilaza sau dehidrogenaza) dînd acid glutaric, care conduce fie la acid glutamic, fie este activat în glutaril-CoA și transformat în continuare prin betaoxidare în malonil-CoA și acetil-CoA (fig. 3.31).

### 3.5.7.1. HIPERLIZINEMIA DE TIP I

Deficitul interesează lizin-alfa-cetoglutarat reductaza (în fibroblaști activitatea atinge 7% din normal) și se asociază altor două deficite enzimatice hepatice (zaharopin-oxidoreductaza și zaharopin-dehidrogenaza). Transmisia este recesiv autosomală. Manifestările clinice sînt diverse: retard psihic, retard staturoponderal, hipotonie musculară, anemie. În alte cazuri dovedite, boala este clinic asimptomatică. Elementul biologic esențial este hiperlizinemia cu lizinurie masivă însoțită de eliminarea unor metaboliți ai lizinei (homocitrulină, homoargínină, acid alfa-amino-adipic, acid alfa-ceto-glutaric, acid pipecolic). Proba de încărcare cu lizină, majorează lizinemia și lizinuria.

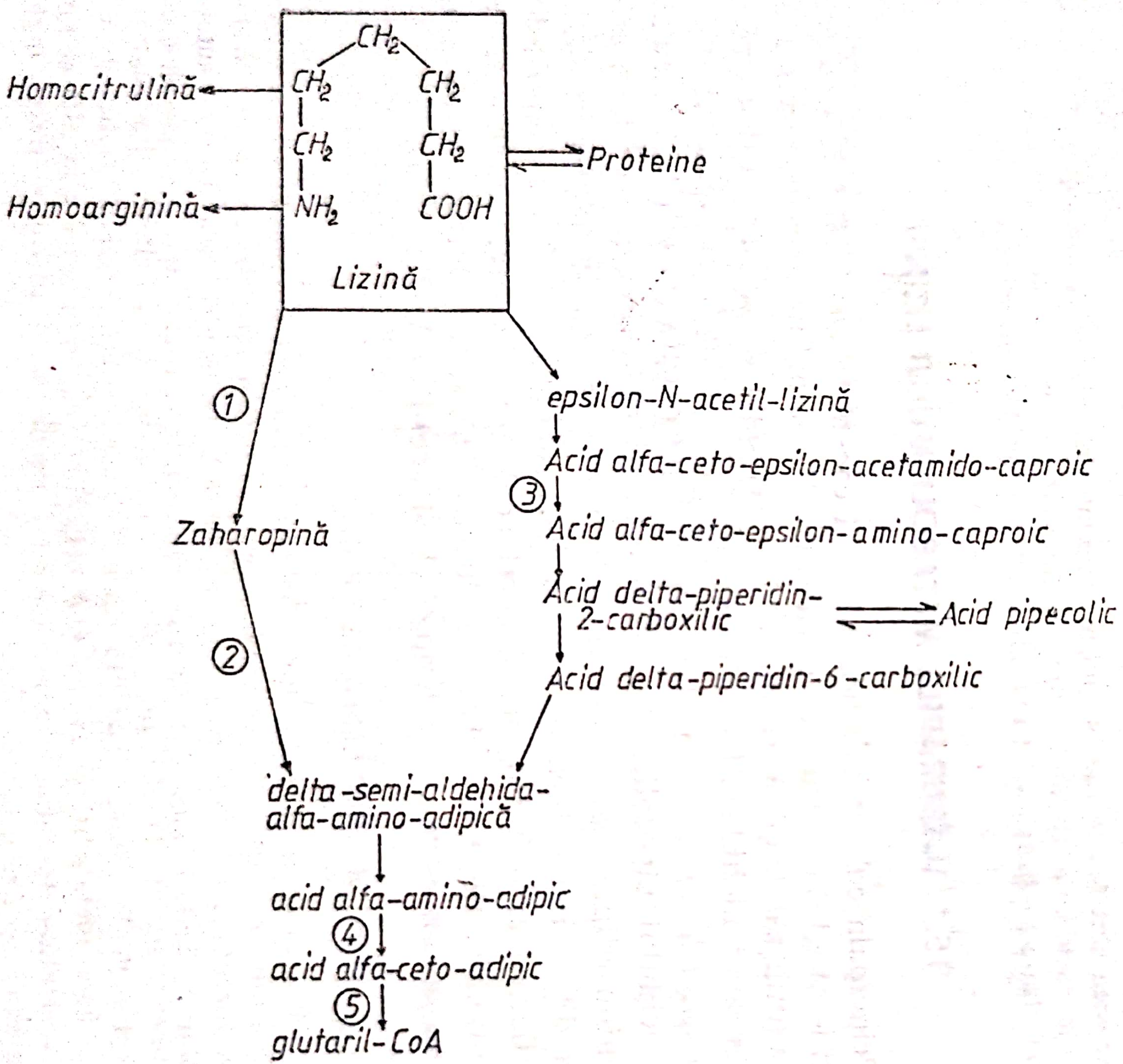

Homocitrulină
Homoarginină
$CH_2$
$CH_2$
$CH_2$
$CH_2$
$CH_2$
$NH_2$
COOH
Lizină
Proteine
①
Zaharopină
②
delta-semi-aldehida-alfa-amino-adipică
acid alfa-amino-adipic
④
acid alfa-ceto-adipic
⑤
glutaril-CoA
epsilon-N-acetil-lizină
Acid alfa-ceto-epsilon-acetamido-caproic
③
Acid alfa-ceto-epsilon-amino-caproic
Acid delta-piperidin-2-carboxilic
Acid pipecolic
Acid delta-piperidin-6-carboxilic

*Fig.* 3.30. Metabolismul lizinei. *1* — Lizin-alfa-cetoglutarat-reductaza. 2 — Zaharopin-dehidrogenaza. *3* — Lizin-dehidrogenaza. *4* — Aminotransferaza. 5 — Alfa-ceto-adipic-decarboxilaza (dehidrogenaza)

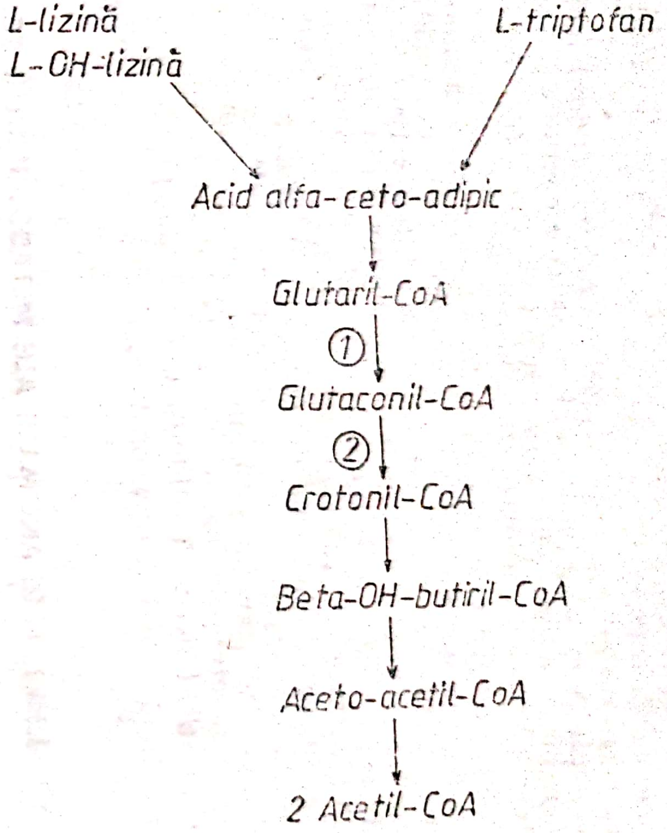

L-lizină
L-OH-lizină
L-triptofan
Acid alfa-ceto-adipic
Glutaril-CoA
①
Glutaconil-CoA
②
Crotonil-CoA
Beta-OH-butiril-CoA
Aceto-acetil-CoA
2 Acetil-CoA

*Fig.* 3.31. Degradarea glutaril-CoA. *1* — Glutaril-CoA dehidrogenaza. 2 — Glutaconil-CoA decarboxilaza.

### 3.5.7.2. HIPERLIZINEMIA DE TIP II

(vezi „Hiperamoniemiile din cadrul deficitelor enzimatice ale ciclului ureei“). Corespunde deficitului de L-lizin-dehidrogenază care transformă lizina în acid alfa-ceto-epsilon-aminocaproic. Inhibiția arginazei (implicit a ureogenezei și dezintoxicării amoniacale), este secundară hiperlizinemiei.

### 3.5.7.3. ACIDURIA ALFA-AMINO-ADIPICĂ

Deficitul interesează probabil aminotransferaza (transaminaza acidului alfa-amino-adipic). Acesta a putut fi evidențiat cu ocazia examenelor sistematice pentru aminoacidopatii în forme familiale de retardare psihică. Singura anomalie biologică detectată a fost creșterea acidului alfa-amino-adipic în sînge și urină.

### 3.5.7.4. DEFICITUL DEHIDROGENAZEI ACIDULUI ALFA-CETO-ADIPIC
(alfa-ceto-adipic-decarboxilaza)

Se traduce clinic prin retard psihic și sindrom hipoton, iar biologic prin creșterea acidului alfa-adipic plasmatic cu eliminare urinară crescută de acid alfa-amino-adipic, alfa-ceto-adipic (care dă reacție pozitivă cu DNPH) și alfa-hidroxi-adipic. Încărcarea cu lizină amplifică anomaliile biologice.

### 3.5.7.5. ZAHAROPINURIA

Deficitul, ce pare a interesa zaharopin-dehidrogenaza, a putut fi evidențiat cu ocazia examenelor sistematice la copii cu retard psihic. Biologic, se constată creșterea zaharopinei, lizinei și citrulinei în sînge cu eliminare urinară crescută de zaharopină, lizină, citrulină, homocitrulină, histidină, homoarginină și acid alfa-amino-adipic.

### 3.5.7.6. HIPERPIPECOLATEMIA

Deficitul enzimatic nu este încă precizat. Tabloul clinic asociază alterări neurologice severe, cecitate progresivă, hepatomegalie. Evoluția este fatală sub vîrsta de 2 ani. Acidul pipecolic se acumulează în sînge, ficat, rinichi, fiind prezent sub formă de urme în urină.

### 3.5.7.7. ACIDURIA GLUTARICĂ TIP 1

Deficitul enzimatic se situează la nivelul oxidării glutaril-CoA în crotonil-CoA, fără a se putea deocamdată preciza dacă interesează glutaril-CoA dehidrogenaza, sau glutaconil-CoA decarboxilaza. Natura anomaliilor biochimice sugerează fie existența unui dublu deficit enzimatic, fie identitatea celor două enzime. Transmisia bolii este autosomal recesivă. Boala debutează după un interval liber de cîteva luni de la naștere, tabloul clinic asociind degradare progresivă psihomotorie, coreoatetoză, spasticitate, sindrom distonic. Acidul glutaric se acumulează masiv în urină și mai puțin în sînge și LCR. Glutaric-aciduria se însoțește de eliminarea excesivă de acid glutaconic, acid beta-OH-glutaric și, facultativ, acid alfa-ceto-glutaric.

### 3.5.7.8. ACIDURIA GLUTARICĂ TIP 2

Deficitul enzimatic, neprecizat încă, ar interesa ansamblul proceselor de dehidrogenare al esterilor — CoA (toate acil-CoA dehidrogenazele specifice ar avea o proteină comună, structural anormală). Boala debutează precoce în perioada neonatală, asociind acidoză, hipoglicemie și miros particular de picioare transpirate. Evoluția este rapid fatală. Acidemia și aciduria este dominată de prezența acidului glutaric, alături de alți acizi organici (adipic, etilmalonic, alfa-OH-butiric, n-butiric, beta-OH-butiric, sebacic, suberic, propionic ș.a.).

### 3.5.8. TULBURĂRILE METABOLISMULUI HISTIDINEI

Căile metabolice ale histidinei :

— principala : transformarea în acid glutamic în patru etape succesive (fig. 3.32) :

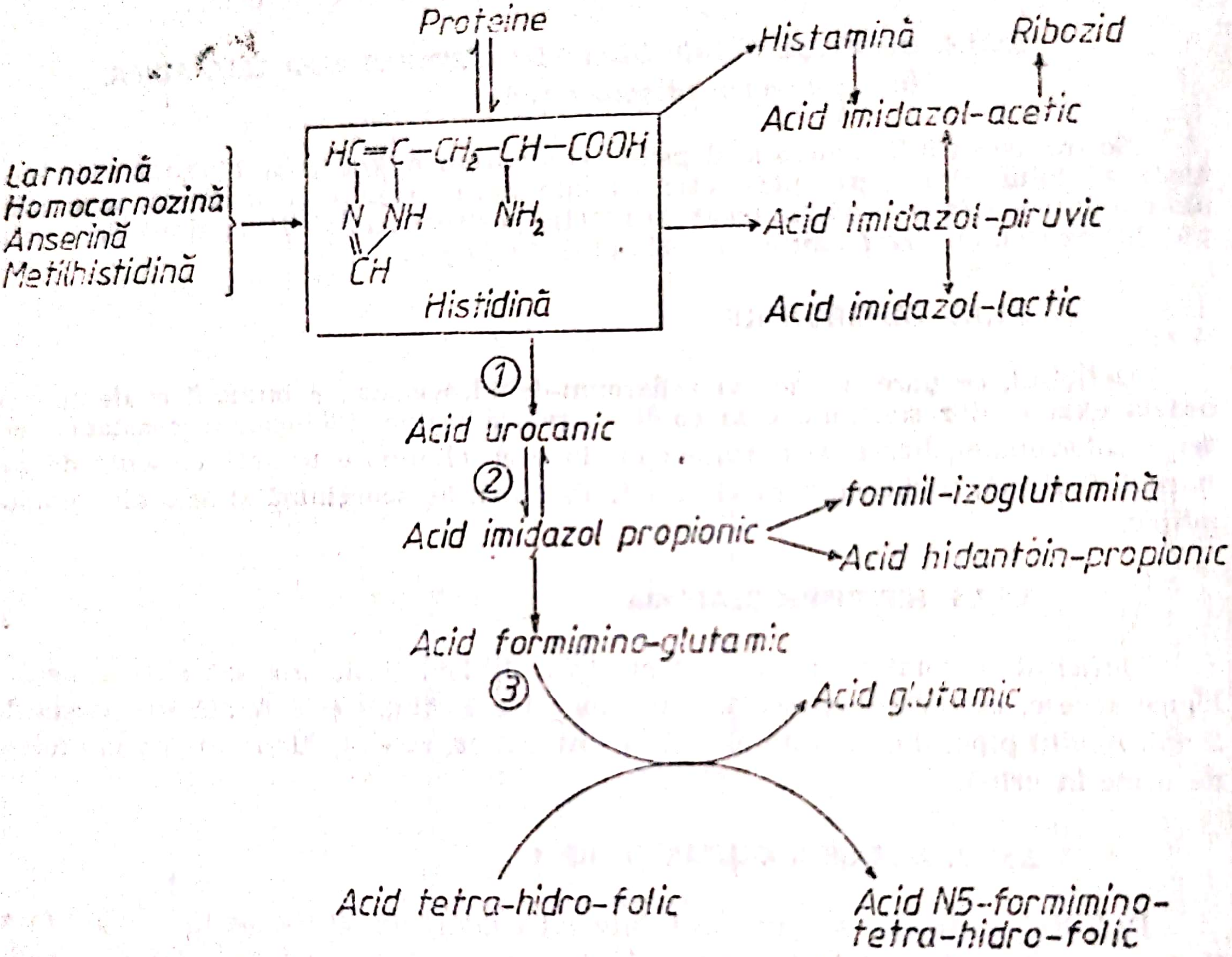

Proteine
Histamină
Ribozid
Acid imidazol-acetic
Carnozină
Homocarnozină
Anserină
Metilhistidină
HC=C–CH₂–CH–COOH
N NH NH₂
CH
Histidină
Acid imidazol-piruvic
Acid imidazol-lactic
①
Acid urocanic
②
Acid imidazol propionic
formil-izoglutamină
Acid hidantoin-propionic
Acid formimino-glutamic
③
Acid glutamic
Acid tetra-hidro-folic
Acid N5-formimino-tetra-hidro-folic

*Fig.* 3.32. Metabolismul histidinei. *1* — Histidază. *2* — Urocanază. *3* — Formimino-transferaza.

- dezaminare în acid urocanic (sub acțiunea histidazei : histidin-amino-liaza)
- oxidarea acidului urocanic în acid imidazol-propionic (sub acțiunea urocanazei hepatice : urocanat-hidrolaza)
- deschiderea ciclului și transformarea în acid formimino-glutamic (Figlu), sub acțiunea acid imidazolon-propionic-hidrolazei
- transferul radicalului formil pe molecula de acid tetra-hidrofolic prin intermediul glutamat-formimino-transferazei, formînd acidul 5-formimino-tetrahidrofolic și acid glutamic

— secundara : transaminarea în acid imidazolil-piruvic, decarboxilarea în histamină, sinteza carnozinei musculare (împreună cu beta-alanină) și homocarnozinei cerebrale (cu acidul alfa-amino-butiric).

### 3.5.8.1. HISTIDINEMIA

Deficitul enzimatic interesează histidaza (evidențiat în stratul cornos al epidermului și ficat) și este heterogen atît sub aspectul intensității sale, cît și distribuției sale viscerale (de aici heterogenitatea clinică și biologică a bolii). Frecvența bolii este de 1/12 000—15 000.

*Transmisia bolii* este, cu excepția unor rare observații, autosomal recesivă.

*Tabloul clinic* este destul de particular și asociază prezența electivă a întîrzierii și anomaliilor de limbaj (3/4 din cazuri), cu un intelect cvasinormal (QI este în medie de 65—85). Se notează în formele cu retard psihic, prezența ataxiei, convulsiilor sau altor tulburări neurologice. Uneori, coexistă retard staturoponderal, întîrzierea maturării osoase, anemie hipocromă, purpură trombocitopenică. Fenotipul este asemănător celui din fenilcetonurie : păr blond, ochi albaștri, tegumente cu tentă clară.

*Biochimic* se constată : creșterea histidinemiei, eliminarea urinară masivă de histidină și a derivaților săi de transaminare (imidazol-piruvic, imidazol-lactic și imidazol-acetic. Acidul urocanic și Figlu, lipsesc în urină (exceptînd proba de încărcare cu acid urocanic). Proba de încărcare cu histidină majorează anomaliile biologice (chiar și în cursul acestor probe, acidul urocanic lipsește în sudoare și tegumente). Alanina din sînge și urină, variază invers proporțional cu histidinemia. Serotonina din sînge și plachete este diminuată. Ca teste *screening* de diagnostic sînt propuse determinarea acidului imidazol-piruvic în urină cu $FeCl_3$ sau Phenistix, cu care dă o reacție gri-verde asemănătoare acidului fenil-piruvic (reacția este însă inconstant pozitivă, apariția derivaților imidazolici urinari putînd fi întîrziată de imaturitatea tranzitorie a histidin-transaminazei).

*Diagnosticul* este asigurat de evidențierea hiperhistidinemiei și demonstrarea deficitului de histidază în ficat și tegumente. Diagnosticul prenatal este realizabil prin evidențierea deficitului enzimatic în celulele amniotice. Programele actuale de depistare neonatală a bolii utilizează fie teste de inhibiție bacteriană, fie cromatografia aminoacizilor sanguini și urinari. Heterozigoții (clinic sănătoși), pot fi depistați prin probe de încărcare sau determinarea activității enzimatice.

*Sub aspect terapeutic,* dietele restrictive utilizate normalizează anomaliile biologice, ameliorarea clinică rămînînd însă greu de interpretat

### 3.5.8.2. CARNOZINEMIA

Carnozina (beta-alanil-L-histidină), ca și anserina (beta-alanil-L-metil-histidină) sînt dipeptide abundent reprezentate în mușchii scheletici și creier, provenind din sursele alimentare carnate. Degradarea carnozinei este asigurată de carnozinază prezentă în diferite țesuturi (ficat, rinichi, cord, creier), precum și în ser (fig. 3.33). Carnozina asigură și hidroliza anserinei (nu însă și a homocarnozinei, precursor cerebral al GABA). Deficitul enzimatic în carnozinază este evidenţiabil în ser, în timp ce activitatea carnozinazei tisulare este normală. Transmisia bolii se face autosomal recesiv.

*Clinic*, boala se traduce prin degradare neuropsihică gravă ce apare după un interval liber de cîteva luni, însoţită de convulsii şi spasticitate.

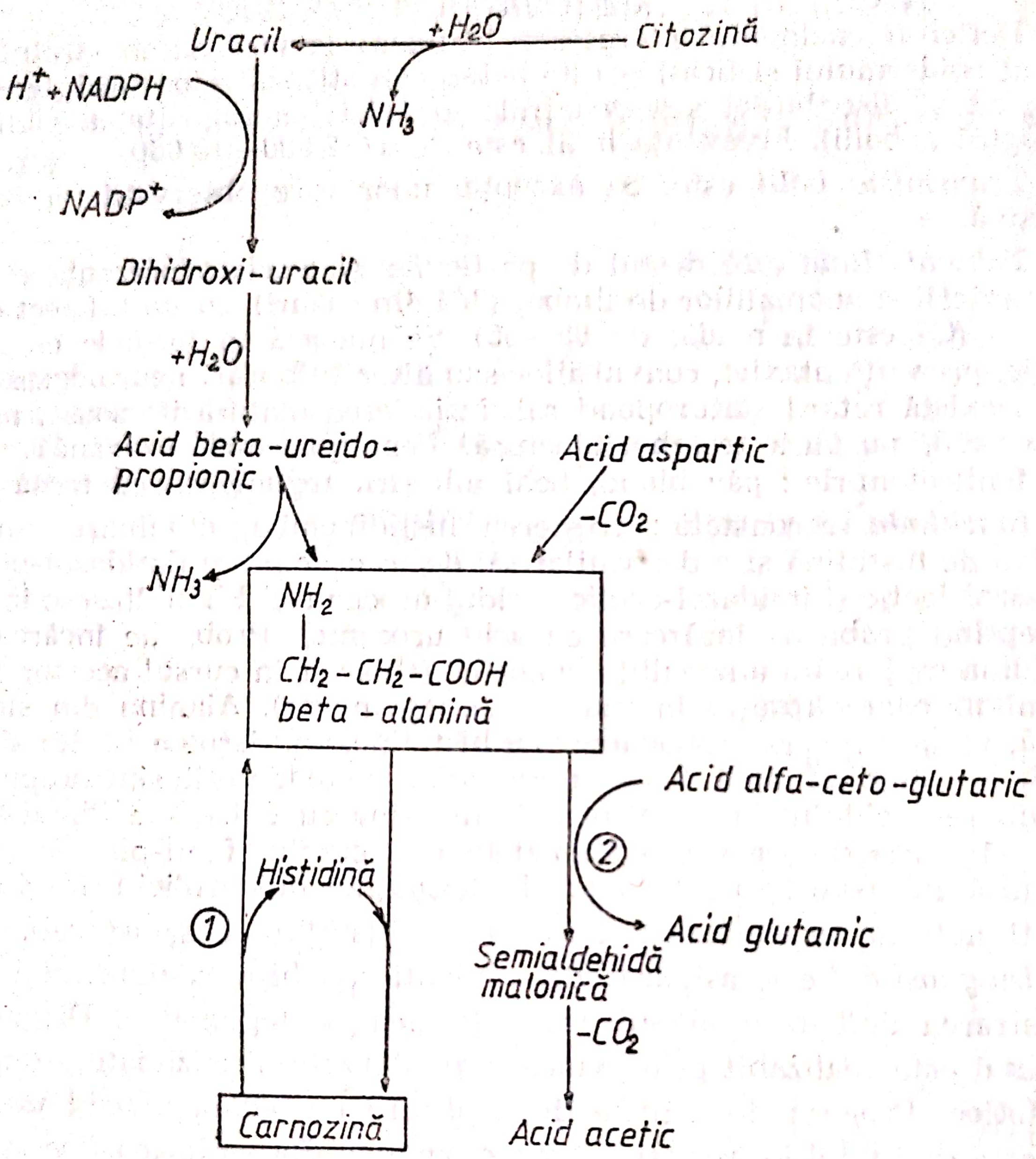

Uracil
$+H_2O$
Citozină
$H^+ + NADPH$
$NH_3$
$NADP^+$
Dihidroxi-uracil
$+H_2O$
Acid beta-ureido-propionic
Acid aspartic
$-CO_2$
$NH_3$
$NH_2$
$CH_2-CH_2-COOH$
beta-alanină
Acid alfa-ceto-glutaric
②
Histidină
①
Acid glutamic
Semialdehidă malonică
$-CO_2$
Carnozină
Acid acetic

*Fig. 3.33.* Metabolismul beta-alaninei şi carnozinei. *1* — Carnozinaza. *2* — Beta-alanin-alfa-cetoglutarat-transaminaza.

Carnozinemia este crescută (inconstant) şi se însoţeşte de carnozinurie importantă în condiţii bazale, care diminuă sub regimuri fără carne. Anserina este absentă în urină. Homocarnozina este normală în LCR. În musculatura scheletică, ca şi în creier, carnozina este normală.

### 3.5.8.3. DEFICITUL ÎN FORMIMINO-TRANSFERAZĂ

Deficitul interesează glutamat-formimino-transferaza şi este detectabil în ficat şi eritrocite. Transmisia bolii este autosomal recesivă. Tabloul clinic asociază retard psihomotor, hipertonie musculară, convulsii. Anemia megaloblastică este ocazional.

prezentă. Există forme de boală cu intelect normal. În formele tipice, coexistă alterări EEG, iar PEG evidenţiază dilatație ventriculară prin atrofie corticală.

*Biologic*, elementul esenţial este creşterea excreţiei urinare de Figlu: acid formimino-glutamic (amplificată prin încărcarea cu histidină), la care se poate asocia o eliminare anormală de acid hidantoinpropionic. Acidul folic sanguin este crescut (poate fi însă normal în formele fără manifestări hematologice şi neurologice). Eliminarea urinară de Figlu se poate dovedi sensibilă sau nu, la doze farmacologice de acid folic.

### 3.5.8.4. DEFICITUL DE UROCANAZĂ HEPATICĂ

Se traduce prin retardare psihică însoţită de o eliminare urinară anormală de acid urocanic (amplificată prin încărcarea cu L-histidină), în timp ce Figlu este absent în urină chiar după probe de încărcare (L-histidină, acid urocanic).

## 3.5.9. TULBURĂRILE METABOLISMULUI ORNITINEI

Ornitina, aminoacid dibazic, urmează trei căi metabolice distincte: *a)* transformarea în citrulină (etapa secundă a ciclului ureei); *b)* transformarea în poliamine: putrescină (precursor al sperminei şi spermidinei); *c)* transformarea în acid glutamic (prin transaminare cu alfa-ceto-glutarat, sub acţiunea ornitin-alfa-ceto-glutarat transferazei).

### 3.5.9.1. HIPERORNITINEMIA TIP 2

Deficitul interesează ornitin-alfa-ceto-glutarat transferaza (transaminaza), care transformă ornitina în gama-semialdehidă glutamică, etapă ce precede transformarea în acid glutamic sau prolină. Activitatea enzimatică reprezintă 19—27% din normal. *Debutul* este neonatal, tabloul asociind icter prelungit, vărsături, hipotrofie, redard psihic, hepatită cronică cirogenă. *Biologic* se constată hiperornitinemie, aminoacidurie generalizată şi glucozurie.

### 3.5.9.2. HIPERORNITINEMIA CU ATROFIE CORIORETINIANĂ

Deficitul interesează ornitin-ceto-glutarat-amino-transferaza (demonstrat în culturi de fibroblaşti). Clinic tabloul este dominat de retardul psihic uşor, cu cecitate. Anatomic este vorba de atrofie giriană şi corioretiniană cu modificări tipice ale fundului de ochi şi electroretinogramei. Biologic se constată hiperornitinemie cu ornitinurie izolată.

## 3.5.10. TULBURĂRILE METABOLISMULUI PROLINEI ŞI HIDROXIPROLINEI

Sub aspect metabolic, prolina este degradată într-o primă etapă sub controlul L-prolin-oxidazei, în delta-1-pirolin-5-carboxilic, care apoi prin intermediul unei hidrogenaze specifice este transformat în acid glutamic

(3.34). Hidroxiprolina este mai întîi oxidată de către hidroxiprolin-oxidază în acid delta, 1-pirolin-3-hidroxi-5-carboxilic, apoi prin intermediul unei dehidrogenaze, este transformată în acid hidroxiglutamic (fig. 3.35).

În timp ce oxidazele celor doi aminoacizi sînt diferite, același lucru nu este dovedit pentru dehidrogenaze.

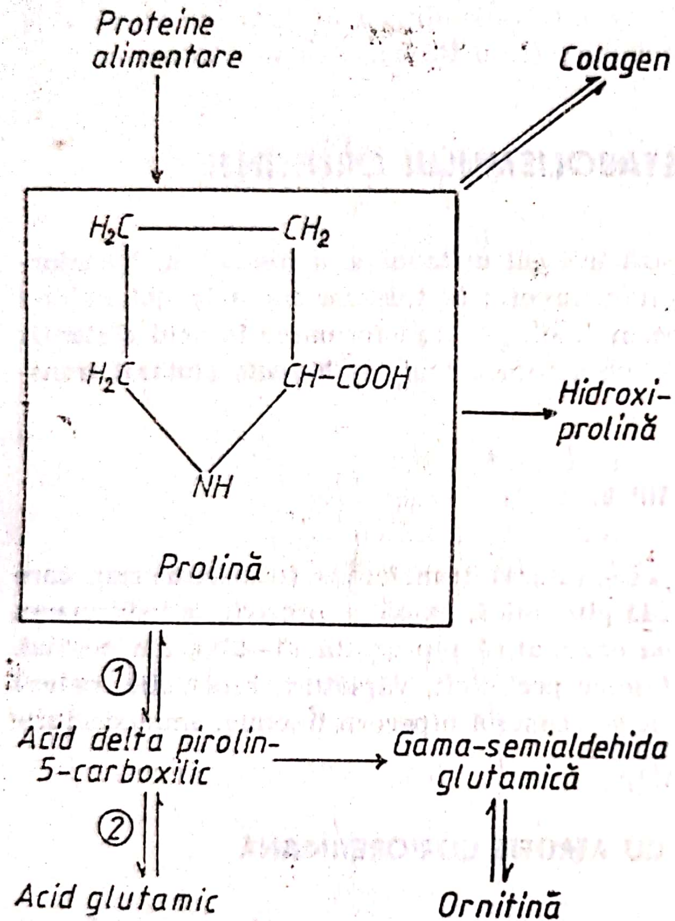

Proteine alimentare
Colagen
$H_2C$
$CH_2$
$H_2C$
CH–COOH
NH
Prolină
Hidroxi-prolină
①
Acid delta pirolin-5-carboxilic
Gama-semialdehida glutamică
②
Acid glutamic
Ornitină

*Fig. 3.34.* Metabolismul prolinei. *1* — Prolinoxidaza. *2* — Prolin-carboxil-dehidrogenaza.

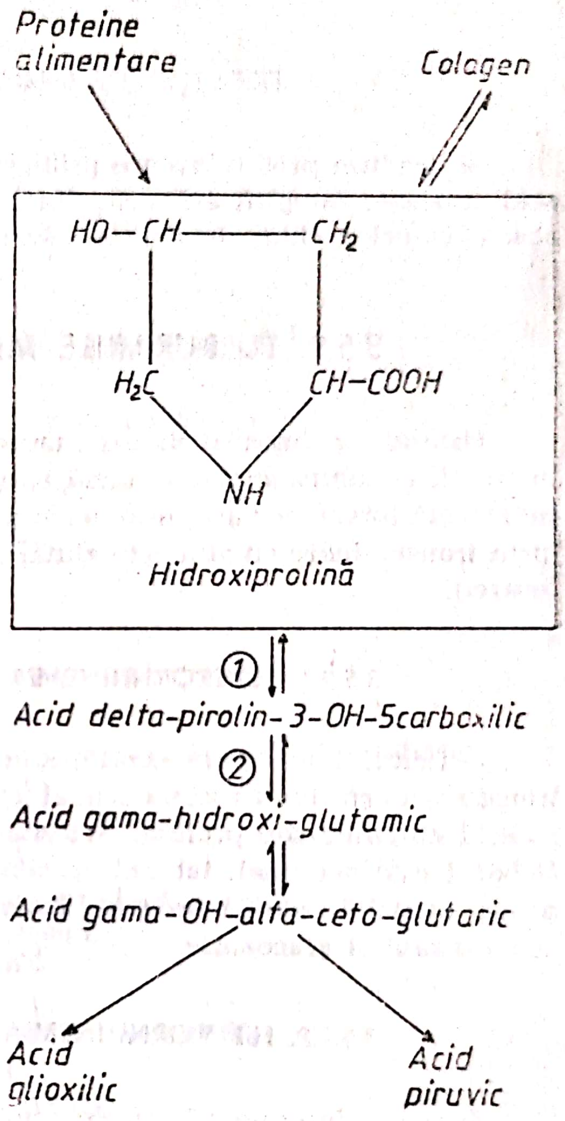

Proteine alimentare
Colagen
HO—CH
$CH_2$
$H_2C$
CH–COOH
NH
Hidroxiprolină
①
Acid delta-pirolin-3-OH-5carboxilic
②
Acid gama-hidroxi-glutamic
Acid gama-OH-alfa-ceto-glutaric
Acid glioxilic
Acid piruvic

*Fig. 3.35.* Metabolismul hidroxiprolinei. *1* — Hidroxiprolin-oxidaza. *2* — Hidroprolin-carboxil-dehidrogenaza.

### 3.5.10.1. HIPERPROLINEMIA TIP 1

Deficitul enzimatic interesează prolin-oxidaza și poate fi evidențiat în ficat. Deficitul enzimatic în sine, se transmite autosomal recesiv în timp ce anomaliile renale, frecvent asociate, par a se transmite separat, după modul autosomal dominant. Unii dintre heterozigoți pot fi depistați prin iminoglicinuria produsă de proba de încărcare cu prolină.

*Clinic*, este vorba frecvent de o asociere de debilitate mintală și anomalii renale diverse (de altfel inconstante), cel mai frecvent fiind vorba de o nefropatie cronică cu surditate (alteori însă este vorba de o nefropatie cronică izolată, hidronefroză, sindrom nefrotic, displazie renală). Sînt cunoscute și forme total asimptomatice.

*Sub aspect biologic* se constată hiperprolinemie moderată și izolată, în timp ce în urină se elimină cantități mari nu numai de prolină ci și de hidroxiprolină și glicină. Această iminoglicinurie a cărei intensitate este paralelă cu hiperprolinemia recunoaște un dublu mecanism : hiperprolinemia determină prolinurie prin mecanism prerenal, în timp ce prolinuria, prin saturarea unui sistem de transport tubular comun, determină hidroxiprolinurie și glicinurie de tip renal.

### 3.5.10.2. HIPERPROLINEMIA TIP 2

Deficitul dehidrogenazei acidului delta-1-pirolin-5-carboxilic este evidențiabil în leucocite și culturi de fibroblaști, înregistrînd valori intermediare la heterozigoți. Transmisia bolii este recesiv autosomală, frecvența bolii fiind mai mică comparativ cu hiperprolinemia de tip 1. *Clinic,* tabloul asociază retardare psihomotorie și convulsii. Manifestările renale lipsesc. Sînt cunoscute forme asimptomatice. *Biologic,* se constată hiperprolinemie (mai importantă decît în forma precedentă), cu eliminare urinară de prolină, hidroxiprolină și glicină precum și de acid delta-1-pirolin-5-carboxilic, care cu aminobenzaldehida dă o colorație orange caracteristică ce o diferențiază de hiperprolinemia de tip 1.

### 3.5.10.3. HIDROXIPROLINEMIA

În puținele cazuri cunoscute, boala se traduce clinic prin retardare psihomotorie severă asociată unei hematurii cu leucociturie. În alte cazuri, boala este clinic asimptomatică. *Biologic,* hidroxiprolina este crescută în sînge și urină, fără a atinge însă nivelurile care să satureze sistemul tubular comun de transport. Acidul delta-1-pirolin-3-OH-5-carboxilic lipsește atît în sînge cît și în urină. Acest profil biologic localizează deficitul enzimatic la nivelul primei etape de degradare a hidroxiprolinei, deși deficitul de hidroxi-prolin-oxidază nu a putut fi demonstrat deocamdată direct.

## 3.5.11. TULBURĂRILE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR SULFURAȚI

Principala cale metabolică a metioninei, conduce la cisteină în următoarele etape succesive (fig. 3.36) :

— activare la S-adenozil-metionină (sub acțiunea S-adenozil-metionin-sintetazei)

— demetilare, cu transformarea S-adenozil-metioninei în S-adenozil-homocisteină

— clivarea S-adenozil-homocisteină sub acțiunea unei hidrolaze specifice în adenozină și homocisteină

— homocisteina urmează mai multe căi metabolice :

- sinteza de cistationină (împreună cu serina și sub acțiunea cistationin-sintetazei, enzimă piridoxinodependentă), care apoi este clivată de cistationază (piridoxinodependentă) la homoserină și cisteină (aceasta constituie calea metabolică principală)

- remetilare în metionină (fig. 3.37), furnizorii de grupări metil putînd fi betaina (sub acțiunea betain-homocistein-metil transferazei) sau acidul N5-metiltetrahidrofolic (sub acțiunea N5-metiltetrahidrofolat-homocistein-transferazei a cărei coezimă este metil-cobalamina).
- oxidare (reversibilă) la homocisteină.

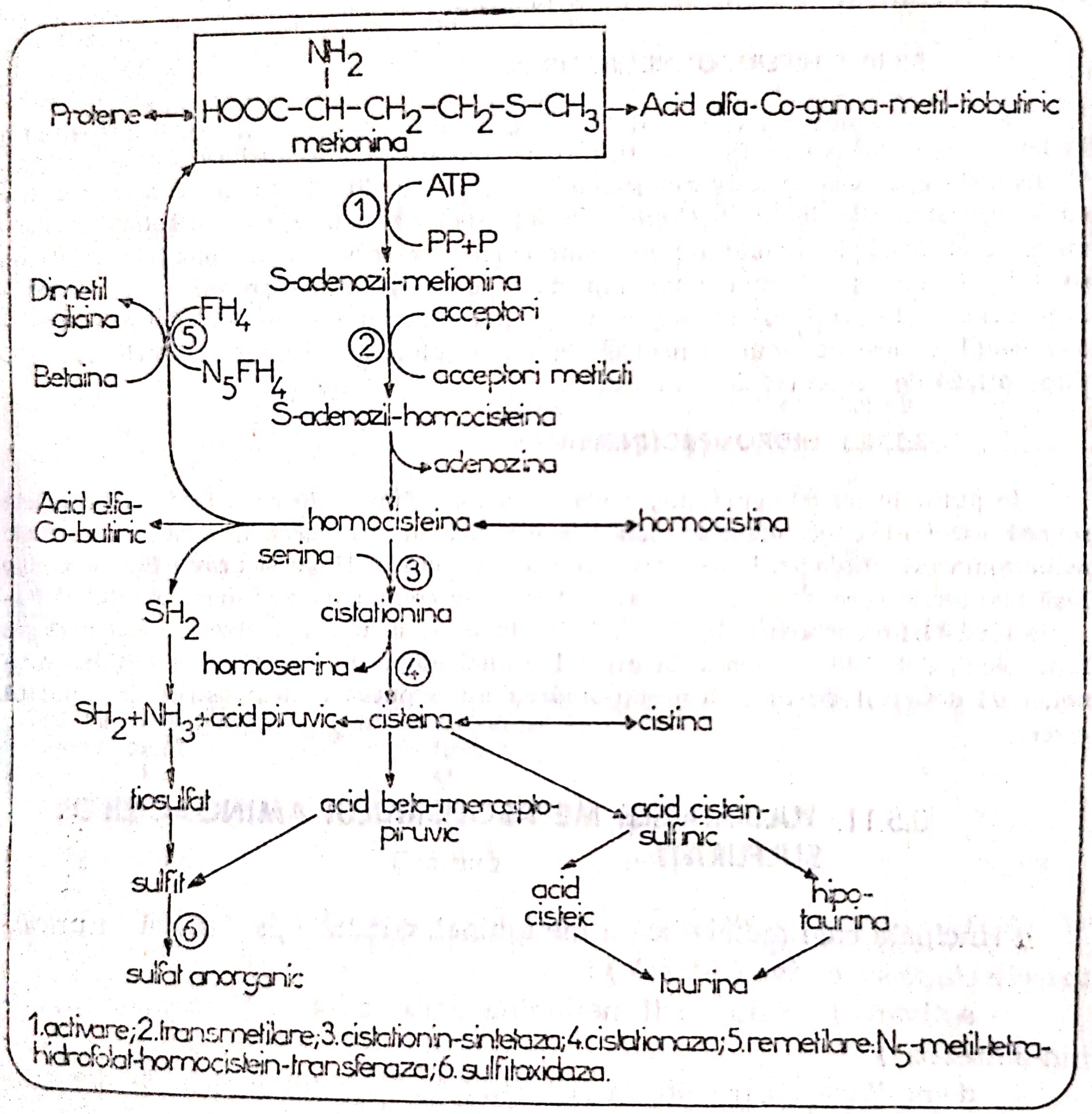

Protene
$NH_2$
$HOOC-CH-CH_2-CH_2-S-CH_3$
metionina
Acid alfa-Co-gama-metil-tiobutiric
ATP
①
PP+P
S-adenozil-metionina
Dimetil glicina
$FH_4$
⑤
Betaina
$N_5FH_4$
acceptori
②
acceptori metilati
S-adenozil-homocisteina
adenozina
Acid alfa-Co-butiric
homocisteina
homocistina
serina
③
$SH_2$
cistationina
homoserina
④
$SH_2+NH_3$+acid piruvic
cisteina
cistina
tiosulfat
acid beta-mercapto-piruvic
acid cistein-sulfinic
sulfit
⑥
acid cisteic
hipo-taurina
sulfat anorganic
taurina
1.activare;2.transmetilare;3.cistationin-sintetaza;4.cistationaza;5.remetilare:$N_5$-metil-tetra-hidrofolat-homocistein-transferaza;6.sulfitoxidaza.

*Fig. 3.36.* Metabolismul aminoacizilor sulfurați.

— cisteina rezultată din cistationină (vezi anterior) poate fi oxidată în cistină (reversibil), sau poate fi degradată fie la taurină, fie la sulfați anorganici.

### 3.5.11.1. CISTINOZA (BOALA DE TEZAURIZARE A CISTINEI, BOALA ABDERHALDEN, LIGNAC ȘI FANCONI)

Se admite că boala aparține cadrului anomaliilor metabolismului cistinei, fiind presupus un deficit de cistin-reductază care blochează transformarea cistinei în cisteină (nedemonstrat însă). O ipoteză diferită este aceea a unei nefropatii primitive cu diabet gluco-fosfo-aminat și reabsorbție excesivă de cistină, care se depune astfel în țesuturi (în special în sistemul reticuloendotelial). Admițînd prima dintre ipoteze ca mai probabilă, tubulopatia apare ca o leziune secundară (legată de acțiunea nefrotoxică a cistinei), deși aceasta se situează în primul plan al tabloului clinico-biologic, realizînd un sindrom Fanconi aparent primitiv, în timp ce tezaurizarea tisulară de cistină rămîne inaparentă. Unii autori consideră sindrom Fanconi idiopatic și cistinoza, ca varietate ale aceleiași boli. Boala se transmite autosomal recesiv, 1/3 din cazuri au distribuție familială, heterozigoții fiind clinic și biologic indemni.

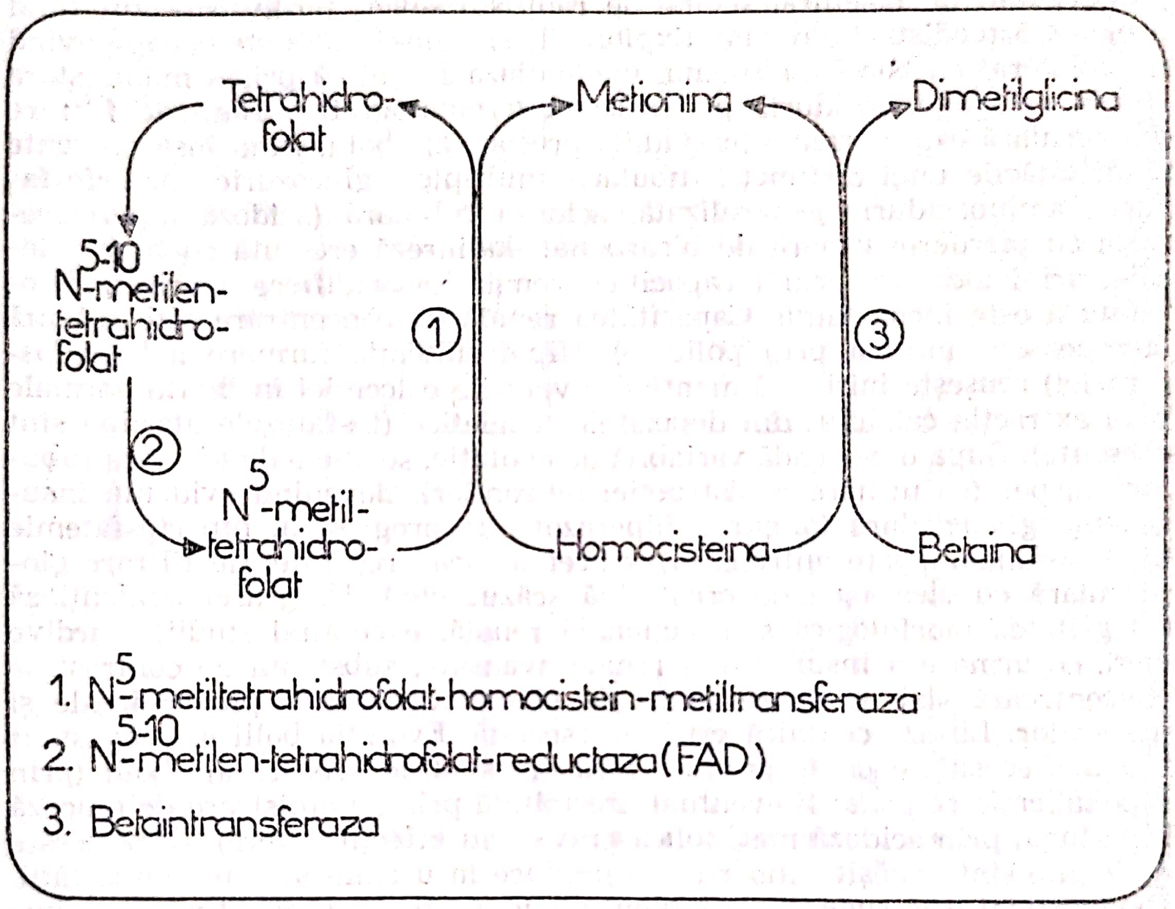

Tetrahidro-folat
Metionina
Dimetilglicina
5-10 N-metilen-tetrahidro-folat
①
②
③
5 N-metil-tetrahidro-folat
Homocisteina
Betaina
1. $N^5$-metiltetrahidrofolat-homocistein-metiltransferaza
2. $N^{5\text{-}10}$-metilen-tetrahidrofolat-reductaza (FAD)
3. Betaintransferaza

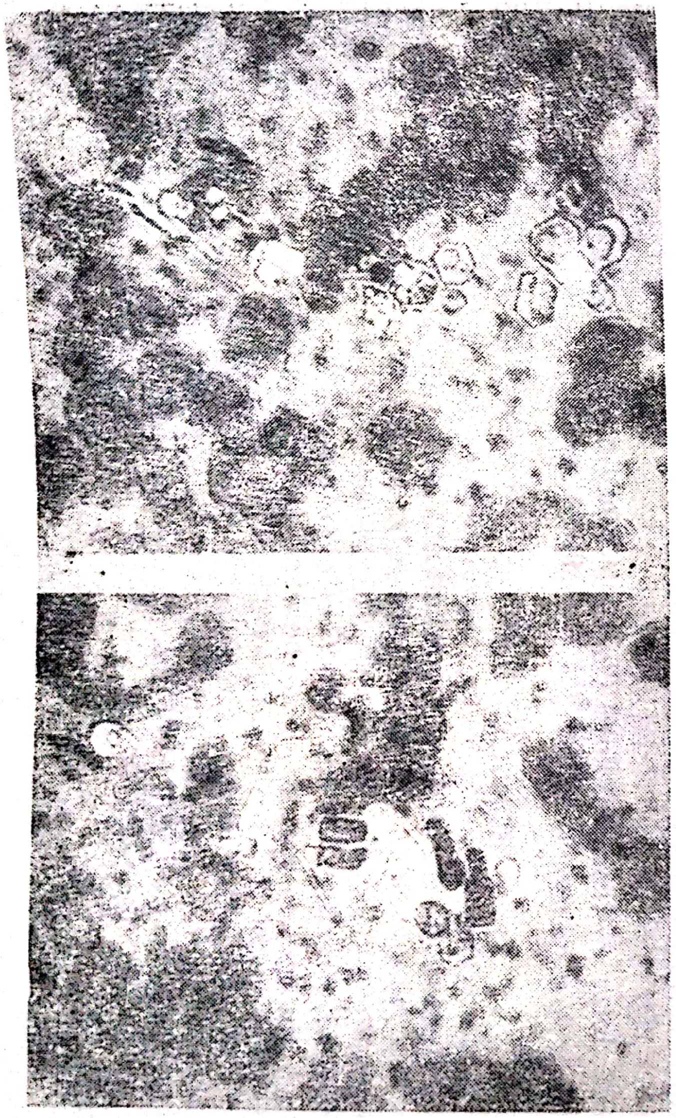
*Fig. 3.37.* Remetilarea homocisteinei.

*Frecvența* bolii este apreciată la 1 : 20 000 — 1 : 40 000.

*Tabloul clinic* este dominat de insuficiența renală progresivă cu evoluție fatală (uremie), alături de manifestări intestinale, oculare, hepatosplenice, ganglionare. Debutul are loc de obicei în prima lună de viață (există rare forme cu debut tardiv), cu poliurie, vărsături, constipație, sindrom de deshidratare persistent, febră aparent neexplicată, staționare ponderală, sete vie. În evoluție apar semne de malnutriție severă, rahitism vitamino-D rezistent grav, hepatomegalie (rareori și splenomegalie), adenopatie generalizată. Fotofobia deși inconstantă este foarte sugestivă pentru diagnostic. Bolnavii sînt palizi, cu membre subțiri, hipotoni. Radiografiile de schelet evidențiază demineralizare marcată, linii Milkmann-Looser, linii de fractură, semne de rahitism sever, tardiv aspectul fiind acela de osteodistrofie renală. Explorările sistematice, făcute la copii avînd un colateral cu boală cunoscută, evidențiază faptul că prima manifestare renală este aminoaciduria generalizată (cromatografic). Rata de filtrare glomerulară este normală în stadiile precoce ale bolii, fiind însă prezente manifestările unei disfuncții tubulare multiple : glucozurie, hiperfosfaturie, aminoacidurie generalizată, acidoză tubulară (acidoză hipercloremică cu pierdere urinară de bicarbonat, kaliureză crescută cu hipokaliemie, urini alcaline, prin incapacitate renală de acidifiere a urinii). Proteinuria este inconstantă. Capacitatea renală de concentrare este scăzută (compensare inițială prin poliurie). Hipofosfatemia (urmare a hiperfosfaturiei) reușește inițial să mențină nivelurile calcemiei în limite normale prin extracția calciului din depozitele scheletice (fosfatazele alcaline sînt crescute). După o perioadă variabilă de evoluție, semnele de afectare tubulară dispar (ca urmare a distrucției nefronilor), devenind evidentă insuficiența glomerulară (oligurie, hiperazotemie progresivă, hiperfosfatemie care, secundar poate antrena hipocalcemie, scăderea ratei de filtrare glomerulară cu clearance de creatinină scăzut etc.). Urografia evidențiază integritatea morfologică și funcțională renală, exceptînd studiile tardive cînd, ca urmare a insuficienței renale avansate, substanța de contrast se concentrează slab și apare tardiv la nivelul aparatelor pielocaliceale și ureterelor. Litiaza cistinică este rar asociată. Evoluția bolii este constant fatală. Decesul se poate produce încă din stadiile precoce ale bolii (prin hipokaliemie ce poate fi eventual precipitată prin administrare de glucoză hipertonă, prin acidoză metabolică gravă, sau infecții severe). Dacă aceste accidente sînt depășite, moartea se produce în uremie înaintea pubertății. Diagnosticul este sugerat de tabloul clinic, susținut de insuficiența tubulară și ulterior insuficiența renală progresivă și confirmat prin evidențierea cristalelor rectangulare sau hexagonale de cistină în lumină polarizată la nivelul frotiului de măduvă osoasă (fig. 3.38) ficatului, splinei, ganglionilor, leucocitelor din sîngele periferic, precum și la nivelul corneei în 80% din cazuri (la examenul cu lampa cu fantă).

Întrucît cristalele de cistină sînt solubile în soluții apoase sau formol, prelevările de țesuturi se vor face în alcool și se vor evita procedeele de fixare și colorare care ar putea dizolva cristalele de cistină. Absența cristalelor de cistină într-un prim aspirat medular nu îndepărtează diagnosticul, fiind uneori necesare examene repetate în decursul cîtorva ani. Examenul fundului de ochi evidențiază neregularități granular-circinate în periferia pigmentară a retinei încă din jurul vîrstei de 5 săptămîni, deci înaintea apariției cristalelor de cistină în cornee.

*Diagnosticul diferențial* va trebui să ia în considerare toate tipurile primare sau secundare de sindrom Fanconi (tabelul 3.46). Dintre formele



*Tabelul 3.46*

**Sindroame Fanconi : diagnostic diferențial**

| | *Glicozuria* | *Aminoacidurie* | *Fosfaturie* | *Rahitism vitaminorezistent* | *Acidoză tubulară* | *Hipokaliemie* | *Hipocalcemie* | *Hipostenurie* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. *Primare* | | | | | | | | |
| • Idiopatic | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + | − | + |
| • Cistinoza | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + | − | + |
| • Sindrom Luder-Sheldon | ++ | ++ | + | + | + | − | − | − |
| • Sindrom Lowe | ± | ++ | ++ | ++ | + | − | − | ± |
| 2. *Secundare* | | | | | | | | |
| • Tirozinemia | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + | − | + |
| • Galactozemia | ± | ++ | − | − | ± | − | − | − |
| • Glicogenoze | ± | ± | ± | ± | − | − | − | − |
| • Boala Wilson | ± | ++ | ± | ± | ± | − | − | − |
| • Intoleranță la fructoză | − | + | − | − | + | − | − | − |
| • Sindromul nefrotic congenital | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | + |
| • Intoxicația cu metale grele | ++ | ++ | ± | ± | − | − | − | − |

*Fig. 3.38.* Cistinoză. Cristale de cistină în măduva osoasă.

primitive, forma idiopatică de sindrom Fanconi (sindromul De Toni-Debré-Fanconi) este clinic și biologic identic cistinozei (excepție făcînd tezaurizarea reticuloendotelială a cistinei care în acest caz lipsește) și se traduce prin aminoacidurie, glucozurie, hiperfosfaturie (diabet gluco-fosfo-aminat), proteinurie, hipostenurie, hipofosfatemie, acidoză, hipocalcemie, nanism și rahitism vitamino-D rezistent.

Examenul histopatologic renal în cistinoză evidențiază leziuni identice acelora din sindromul Fanconi idiopatic, constînd în prezența de tubi contorți proximali scurți, conectați la glomeruli prin intermediul unui segment foarte subțire „în gît de lebădă" *(swan's neck)*, în plus constatîndu-se prezența cristalelor de cistină atît în celule tubulare, cît și în interstițiul renal.

*Tratamentul* în cistinoză nu este specific și utilizează aceleași mijloace ca în sindromul Fanconi idiopatic. Aportul hidric va fi adaptat capacității renale de eliminare a apei. Rahitismul și osteomalacia beneficiază numai la doze mari de vitamină D, de ordinul 2 000—10 000 u/zi, în funcție de răspuns. Exceptînd unele situații care necesită terapie calcică (vezi anterior), se va acorda atenție în special riscului de hipercalcemie. În unele cazuri acidoza tubulară și glucozuria, răspund la simpla administrare de vitamină D în dozele arătate. Mai des însă, acidoza și hipopotasemia fac necesară administrarea de sodiu și potasiu în cantități orientative de 5 mEq/kg/zi, utilizînd un amestec de citrat de sodiu (100 g) și citrat de potasiu (100 g) la un litru de sirop simplu, conținutul amestecului astfel obținut fiind de 2 mEq/ml pentru fiecare din cationi. Includerea potasiului în soluție este recomandată chiar dacă potasemia este normală, întrucît suplimentarea sodiului sub formă de citrat antrenează depleție potasică. În măsura în care survine și se agravează insuficiența renală, suplimentarea electrolitică trebuie reevaluată în funcție de capacitatea renală de eliminare a sodiului și potasiului, sub controlul riguros al ionogramei sanguine și urinare.

Deși tratamentul astfel condus antrenează ameliorări de durată variabilă, evoluția rămîne inevitabil fatală în decursul cîtorva ani. Încercările terapeutice cu adresă etiologică (penicillamină, dietă săracă în cistină) nu au permis rezultate concludente și doar puțini dintre bolnavi supraviețuiesc peste vîrsta de 8 ani.

### 3.5.11.2. CISTINURIA (VEZI „ANOMALII DE TRANSFER RENAL ȘI INTESTINAL AL AMINOACIZILOR")

### 3.5.11.3. HOMOCISTINURIA

În funcție de localizarea deficitului enzimatic, se disting trei forme :

A. **Deficitul de cistationin-sintetază** (cauza cea mai frecventă și bine cunoscută). Deficitul poate fi demonstrat în ficat, creier, fibroblaști cutanați ; activitatea enzimatică este nulă sau atinge 1—2% din normal și, în funcție de răspunsul la coenzimă (piridoxal-fosfat), se disting forme piridoxino-dependente și piridoxino-independente.

*Transmisia bolii* este autosomal recesivă. Heterozigoții pot fi detectați prin evidențierea deficitului enzimatic intermediar (parțial) în culturi de fibroblaști. Frecvența bolii este apreciată între 1 : 160 000 și 1 : 36 000.

*Tabloul clinic* se constituie în decursul primilor ani de viață și asociază manifestări multiple. Semnele neuropsihice constau în retard psihic (moderat, inconstant), tulburări de comportament (anxietate, emotivitate), manifestări psihotice, convulsii, sindrom spastic. Manifestările dismorfice și osoase evocă un sindrom Marfan (talie înaltă, arahnodactilie), la care se adaugă cifoză, scolioză, *genu valgum*, picior plat etc. Radiografiile de schelet evidențiază un aspect de distrofie spondiloepifizară și osteoporoză severă. Manifestările oculare constau în ectopie cristaliniană (cea mai caracteristică), ce se poate complica cu dezlipire de retină și glaucom. Tegumentele sînt depigmentate și rugoase. Frecvent se asociază *livedo reticularis* la nivelul membrelor. Părul este blond, fin și rar. Pomeții sînt roșii. Manifestările vasculare ale bolii sînt însă cele mai grave și pot antrena moartea brutală în adolescență (tromboze arteriale sau venoase posibile în toate teritoriile : membre, coronare, artere cerebrale, renale, pulmonare).

*Semnul biologic* major al bolii este reprezentat de prezența de mari cantități de homocistină în urină cu niveluri sanguine prezente, însă în concentrație redusă. Metioninemia este moderat crescută. În urină se elimină, în plus, cantitățile variabile de metionin-sulfoxid, disulfură de cistein-homocisteină și S-adenozil-homocisteină, în timp ce eliminarea de cistină este scăzută. Eliminările urinare anormale sînt amplificate prin încărcare cu metionină, fiind corijate într-un număr de cazuri de piridoxină. Ca test *screening* se utilizează reacția Brand (reactiv : cianură-nitroprusiat de sodiu), care evidențiază prezența homocistinei în urină printr-o reacție de culoare roșie stabilă. Confirmarea diagnosticului se face cromatografic și enzimologic. Unele încercări de depistare sistematică a bolii în perioada neonatală utilizează evidențierea hipermetioninemiei prin metode de inhibiție bacteriană.

*Sub aspect terapeutic,* se va încerca în toate cazurile administrarea de la început a unor doze de piridoxină de ordinul 500—1 000 mg/zi, timp de cîteva săptămîni. Dacă este vorba de o formă piridoxin-sensibilă (răspuns biologic favorabil în cîteva zile), administrarea de piridoxină se continuă, diminuînd progresiv dozele pînă la găsirea dozei minime eficace. În cazul lipsei de răspuns la piridoxină se recomandă instituirea unui regim sărac în metionină (preparate industriale pe bază de proteine din soia), cu adaos de cisteină care devine în acest caz un aminoacid esențial. Tratamentul pare eficace mai ales în formele de boală diagnosticate și tratate precoce, acesta fiind esențialmente preventiv.

**B. Deficitul de N-5-metil-tetrahidrofolat-homocistein-metil-transferază, prin anomalie metabolică a vitaminei $B_{12}$.** Acest deficit, ca de altfel și deficitul de N-5-10-metilen-tetrahidrofolat-reductaza ce va fi discutat ulterior, constituie anomalii ale căii metabolice de remetilare a homocisteinei în metionină. Deși cazurile cunoscute sînt încă puține, aceste deficite realizează un tablou clinico-biologic diferit de acela al deficitului de cistationin-sintetază.

*Sub aspect clinic,* lipsesc în aceste cazuri manifestările oculare și vasculare caracteristice, iar biologic homocistinuria se însoțește de hipometioninemie și cistationinurie. Excreția normală a sulfaților anorganici după încărcarea cu metionină, traduce integritatea căii metabolice principale. Confirmarea se face prin determinarea activității enzimatice. Activitatea enzimatică, în cazul acestui prim timp de deficit pus în discuţie, este global deficitară (ficat, rinichi, creier, fibroblaşti) şi se normalizează după adiţia coenzimei (metil-cobalamină). Deficitul primar, încă imprecis localizat, pare a ţine de o incapacitate celulară de a reţine vitamina $B_{12}$, care răspunde nu numai de sinteza metilcobalaminei ci şi a adenozilcobalaminei (coenzima metil-malonil-CoA-mutazei), ambele coenzime — ca şi vitamina $B_{12}$ — regăsindu-se în ţesuturi în cantităţi reduse. Clinic, tabloul cu debut neonatal asociază infecţii repetitive, retard staturoponderal, retard psihic, convulsii, anemie megaloblastică. Se cunosc şi forme cu tablou clinic atenuat şi forme asimptomatice. În formele severe, evoluţia este fatală în primele luni sau ani de viaţă. *Biologic*, se constată homocistinurie, cistationurie, hipometioninemie şi eliminare anormală urinară de acid metilmalonic. Tratamentul constă în doze mari de vitamină $B_{12}$ (preferenţial ca hidroxicobalamină) şi aport suplimentar de betaină, care diminuă homocistinuria şi stimulează remetilarea homocistinei.

C. **Deficitul de N-5-10-metilen-tetrahidrofolat-reductază.** Activitatea enzimei deficitare atinge 10—20% din normal şi poate fi evidenţiată în ficat, rinichi, creier, fibroblaşti, leucocite, fiind parţial corijată prin administrare de FAD (flavinadenindinucleotid) sau acid folic. Deficitul răspunde de sinteza redusă a N-5-metil-tetrahidrofolatului, donator de grupări metil (vezi fig. 3.37). Tabloul clinic asociază (atît cît este posibil de a aprecia pe numărul încă mic de cazuri demonstrate), retard psihic, manifestări psihotice, convulsii, deficit muscular. Debutul poate avea loc în perioada neonatală. Evoluţia este fatală în primul an de viaţă sau în prima copilărie. Biologic se constată homocistinurie, hipometioninemie în absenţa eliminării urinare de acid metilmalonic.

Tratamentul constă în administrarea de acid folic în doze de 10—20 mg/zi (corijează homocistinuria şi ameliorează tabloul clinic). Formele rezistente la acid folic par a reprezenta variante ale bolii.

D. **Malabsorbţia selectivă de vitamină $B_{12}$** (sindromul Imerslund şi Gräsbeck) poate fi convenţional adăugată ultimelor două deficite enzimatice discutate, întrucît în unele cazuri asociază homocistinurie şi acidurie metil-malonică.

### 3.5.11.4. CISTATIONINURIA

Deficitul ce interesează cistationaza (evidenţiabil în ficat), se normalizează după administrare de piridoxal-fosfat (rare excepţii piridoxin-insensibile). Anomalia pare determinată de un deficit al legării apoenzimei cu coenzima, întrucît nu există carenţă exogenă sau endogenă de piridoxină. Boala se transmite autosomal recesiv. Tabloul clinic al bolii poate fi foarte diferit de la caz la caz : întîrziere de creştere, oligofrenie, trombocitopenie, nefrolitiază. Unele dintre cazurile cunoscute sînt clinic asimptomatice, ceea ce ridică problema dacă cistationinuria nu este o anomalie benignă în sine, asociată accidental manifestărilor clinice descrise. Semnul biologic major constă în cistationinuria masivă, la care se asociază niveluri sanguine uşor crescute de cistationină. *Anomaliile biologice* sînt amplificate prin încărcarea cu metionină şi corijate de piridoxină. Diagnosticul se face prin cromatografie urinară, eliminînd însă formele dobîndite de cistationinurie (neuroblastoame şi insuficienţă hepatică, în special). Reacţia Brand este în acest caz negativă. Confirmarea ultimă a diagnosticului se face prin evidenţierea deficitului enzimatic. *Tratamentul* constă în administrare sistematică de piridoxină (excepţie : rarele forme rezistente la piridoxină).

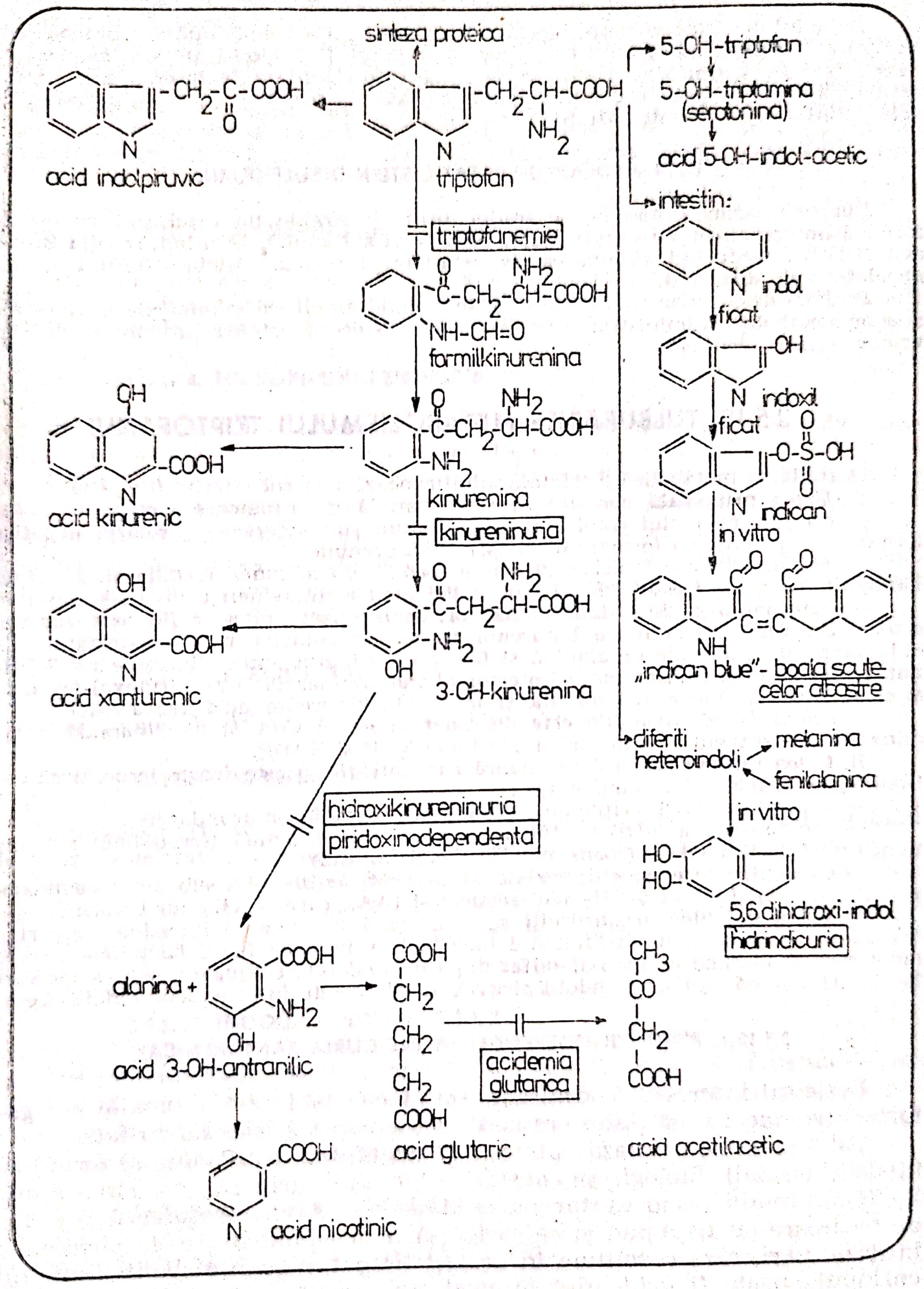

sinteza proteica
acid indolpiruvic
triptofan
5-OH-triptofan
5-OH-triptamina (serotonina)
acid 5-OH-indol-acetic
intestin:
indol
ficat
indoxil
ficat
indican
in vitro
„indican blue"- boala scutecelor albastre
triptofanemie
formilkinurenina
acid kinurenic
kinurenina
kinureninuria
acid xanturenic
3-OH-kinurenina
diferiti heteroindoli
melanina
fenilalanina
in vitro
5,6 dihidroxi-indol
hidrindicuria
hidroxikinureninuria piridoxinodependenta
alanina +
acid 3-OH-antranilic
acid glutaric
acidemia glutarica
acid acetilacetic
acid nicotinic

Fig. 3.39. Metabolismul triptofanului.

### 3.5.11.5. DEFICITUL DE SULFIT-OXIDAZĂ

Deficitul de sulfit-oxidază, blochează etapa finală a transformării aminoacizilor sulfurați în sulfați anorganici (fig. 3.36) și a putut fi demonstrat *post mortem* în rare cazuri (ficat, rinichi, creier) traduse clinic prin rigiditate de decerebrare, ectopie cristaliniană cu cecitate și evoluție rapid mortală. În urină se constată prezența de sulfiți, tiosulfat și absența sulfaților anorganici.

### 3.5.11.6. BETA-MERCAPTO-LACTAT-CISTEIN-DISULFIDURIA

Puținele cazuri cunoscute se traduc prin oligofrenie (la copil sînt cunoscute forme asimptomatice), cu supraviețuire pînă la vîrsta adultă. În urină, reacția Brand este pozitivă traducînd eliminarea de beta-mercapto-lactat-cistein-disulfură și tioglicolat-cistein-disulfură.

Probele de încărcare cu cisteină și metionină amplifică eliminările urinare ale acestor metaboliți. Administrarea terapeutică de N-acetil-cisteină, produce modificări urinare uneori identice.

## 3.5.12. TULBURĂRILE METABOLISMULUI TRIPTOFANULUI

Degradarea metabolică a triptofanului urmează trei căi diferite (fig. 3.39).

A. **Calea principală** conduce la nicotinamidă în următoarele etape:

— ruperea nucleului pirolic al triptofanului sub acțiunea pirolazei hepatice (coenzimă : tiamina) cu formare de N-formil-kinurenină

— aceasta din urmă pierde gruparea formil sub acțiunea formilazei, generînd kinurenina care apoi este oxidată (cu participarea riboflavinei) în 3-OH-kinurenină

— kinurenina și 3-OH-kinurenina sînt metabolizate ulterior fie prin ruperea catenei laterale (sub acțiunea kinureninazei ce are cofactor piridoxal-fosfatul), cu eliberarea unei molecule de alanină și formarea acidului antranilic respectiv 3-OH-antranilic, fie prin transaminare (cofactor al transaminazelor este piridoxal-fosfatul) și apoi ciclizare, dînd acid kinurenic și acid 3-OH-kinurenic (acid xanturenic)

— acidul 3-OH-antranilic este degradat la acetil CoA și nicotinamidă (vitamina PP), constituent al cofactorilor piridinici NAD și NADP.

B. **Calea serotoninei** deși secundară cantitativ (5%) este foarte importantă calitativ și se desfășoară în două etape :

— oxidarea în 5-OH-triptofan (sub acțiunea triptofan-hidroxilazei)

— decarboxilarea 5-OH-triptofanului în 5-OH-triptamină (serotonină) sub acțiunea unei decarboxilaze (coenzimă : piridoxal-fosfatul)

— serotonina este apoi degradată în procent de 20—30% sub acțiunea monoaminooxidazelor în acid 5-OH-indol-acetic (5-HIAA), care se elimină în urină.

C. **Calea indolilor nesubstituiți** se desfășoară în lumenul intestinal asigurînd degradarea unei părți din triptofanul ingerat sub acțiunea florei bacteriene, fie în indol care se elimină ca indoxil-sulfat după o prealabilă conjugare, sau ca indican, fie în triptamină sau acid indolil-piruvic, ambii conducînd la acid indolil-acetic.

### 3.5.12.1. PIRIDOXINODEPENDENȚA (ACIDURIA XANTURENICĂ)

Deficitul interesează kinureninaza și constă într-o anomalie a legăturii între apoenzimă (kinureninază) și coenzimă (piridoxal-fosfat).

Tabloul clinic asociază epilepsie și oligofrenie (se cunosc și forme cu intelect normal). Biologic se constată eliminare urinară de kinurenină, 3-OH-kinurenină, acid xanturenic și kinurenic, care se majorează la proba de încărcare cu triptofan și se corijează prin administrare de piridoxină în doze mari, care constituie în același timp tratamentul bolii. Deficitul enzimatic poate fi evidențiat în ficat. Un profil similar al eliminărilor anormale urinare a putut fi evidențiat într-un număr de cazuri de granulomatoză cronică familială.

### 3.5.12.2. TRIPTOFANEMIA

Deficitul enzimatic deși nedemonstrat, pare a interesa triptofan-pirolaza, fiind blocată în aceste condiții degradarea triptofanului la kinurenină. *Transmisia bolii* pare a se face recesiv autosomal. *Tabloul clinic* asociază oligofrenie, nanism, ataxie și rash *pelagra-like*, similar celui din boala Hartnup. *Biologic*, se constată triptofanemie și triptofanurie în absența aminoacidurici generalizate sau indicanuriei. Încărcarea cu triptofan antrenează eliminarea urinară masivă de triptofan și acid indolil-acetic.

### 3.5.12.3. KINURENINURIA

Deficitul interesează kinurenin-hidroxilaza (blocaj parțial). Tabloul clinic se traduce prin sclerodermie. În urină se elimină cantități mari de kinurenină și alți metaboliți situați proximal de hidroxi-kinurenină.

### 3.5.12.4. HIDROXI-KINURENINURIA

Deficitul interesează kinureninaza care astfel blochează sinteza acidului nicotinic, organismul devenind dependent de aportul exogen.

*Clinic* se constată semne de carență în acid nicotinic similare celor din pelagră : diaree sanguinolentă, dermatită cu fotosensibilitate, stomatită, uneori cefalee de tip migrenos sau retardare psihică moderată, plus nanism și anemie hemolitică. În urină se elimină mari cantități de kinurenină, hidroxi-kinurenină, acid xanturenic și kinurenic. *Tratamentul* cuprinde administrarea de nicotin-amidă. Administrarea de piridoxină suprimă cefaleea, fără a modifica eliminările urinare anormale.

### 3.5.12.5. INDICANURIA

Vezi „Anomalii de transfer renal și intestinal al aminoacizilor".

### 3.5.12.6. HIDRINDICURIA

Se traduce prin retard psihic și acidoză metabolică persistentă legată probabil de prezența derivaților carboxi-indolici care prin manipulări de laborator ale urinii, se transformă în 5—6 dehidroxi-indol (acid hidrindic) de unde și numele bolii. Prezența pigmenților indolici în urină pare a deriva din metabolismul triptofanului și fenilalaninei, probele de încărcare cu ambii aminoacizi majorînd eliminarea urinară de acid hidrindic.

### 3.5.12.7. INDOLIL-ACROIL-GLICINURIA

Deficitul enzimatic este încă neprecizat. Cele cîteva cazuri cunoscute se caracterizează esențialmente prin oligofrenie și eliminare urinară de indolil-acroil-glicină, metabolit format din conjugarea glicinei cu triptofanul și care se elimină de asemenea în urină și în boala Hartnup.

### 3.5.12.8. ACIDEMIA GLUTARICĂ

Vezi tulburările metabolismului lizinei (3.5.7).

### 3.5.12.9. BOALA HARTNUP

Vezi „Anomalii de transfer renal și intestinal al aminoacizilor" (3.5.13).

# 3.5.13. ANOMALIILE DE TRANSFER RENAL ȘI INTESTINAL ALE AMINOACIZILOR

Transferul aminoacizilor la nivelul membranelor celulare se face prin intermediul unor proteine vectoare specifice, genetic codificate.

Fiecare aminoacid poate avea mai multe sisteme de transport, dintre care unele proprii, iar altele comune și altor aminoacizi. Aceste sisteme pot fi genetic alterate, prin mutații diverse, generînd boli specifice. Dintre acestea, mai bine cunoscute în patologie sînt bolile legate de anomalii ale transferului renal și intestinal al aminoacizilor, în grupul cărora cele mai importante entități sînt boala Hartnup, cistinuria cu lizinurie și iminoglicinuria. Întrucît cunoştinţele actuale permit distincția unor sisteme de transport pe grupe de aminoacizi (aminoacizi dibazici, neutri, iminoacizi și glicină, aminoacizi monoaminați dicarboxilici, beta-aminoacizi), acestea pretează la o tratare diferențiată.

## 3.5.13.1. ANOMALIILE DE TRANSFER ALE AMINOACIZILOR MONOAMINAȚI-MONOCARBOXILICI

A. **Boala Hartnup.** Deficitul de transfer al grupului de aminoacizi neutri monoaminați și monocarboxilici interesează intestinul (malabsorbție selectivă) și rinichiul (deficit de retroresorbție tubulară), fiind demonstrabil *in vitro* pe limfocite prelevate de la bolnav. Boala este rară și se transmite autosomal recesiv. Simptomatologia bolii este variabilă (se cunosc forme asimptomatice) și în mod caracteristic intermitentă (evoluția în pusee declanșate de infecții, administrare de sulfamide sau dietă inadecvată).

Cele mai multe dintre manifestările clinice ale bolii se explică prin malabsorbția triptofanului și deficitul secundar de sinteză a acidului nicotinic. Tabloul clinic al bolii asociază *rash* eritematos pelagroid, fotosensibilitate, atacuri reversibile de ataxie cerebeloasă, cefalee, tulburări psihice, manifestări oculare. Oligofrenia este comună, însă inegală de la caz la caz.

Biologic se constată aminoacidurie de tip renal (cu niveluri sanguine normale sau ușor scăzute) și de un tip particular (aminoacizi neutri), interesînd treonina, serina, aspargina, glutamina, alanina, valina, izoleucina, leucina, tirozina, fenilalanina, histidina și triptofanul. Nivelurile urinare ale acestor aminoacizi sînt de 5—10 ori mai mari decît cele normale. Această aminoacidurie caracteristică diferă de aminoaciduriile generalizate întîlnite în alte boli, în absența glicinei, acidului glutamic, lizinei, prolinei, hidroxiprolinei ca și aminoacizilor dibazici (arginină, ornitină). În plus, urina conține de asemenea și un număr de derivați indolici ai triptofanului : indican (indoxil-sulfat), acid indolil-acetic, indolil-acetil-glutamină și produși de degradare ai acidului indolil-piruvic, ușor de recunoscut prin cromatografie. Dată fiind malabsorbția intestinală a triptofanului, produșii săi normali de degradare (kinurenină, acid nicotinic) se găsesc în cantități reduse în urină. Modificări similare celor din urină pot fi evidențiate și în scaun, ca urmare a tulburării comune de transfer intestinal și renal. Prezența derivaților indolici în urină se explică prin acțiunea florei bacteriene intestinale asupra triptofanului neabsorbit.

Încărcarea orală cu triptofan amplifică eliminarea urinară de indican și acizi indolici. Dacă încărcarea orală cu triptofan se practică după prealabila sterilizare bacteriologică a intestinului, este suprimată creșterea eliminărilor urinare de indoli, triptofanul acumulîndu-se ca atare în scaun.

Terapeutic se recomandă aport adecvat de proteine și administrare de nicotinamidă, care ameliorează manifestările cutanate și neuropsihice.

B. **Indicanuria.** Boala apare ca urmare a malabsorbției intestinale a triptofanului care sub acțiunea florei intestinale este degradat la indol. Acest din urmă se absoarbe din lumenul intestinal, este oxidat, sulfatat și eliminat în urină ca indican (indoxil-sulfat). Indicanuria este întîlnită de asemenea în constipație, sindromul de „ansă oarbă", boala Hartnup (ca urmare a malabsorbției triptofanului) precum și în fenilcetonurie. Boala „*scutecelor albastre*" reprezintă o formă familială de indicanurie al cărei nume derivă din faptul că indicanul este oxidat în contact cu aerul la un pigment albastru : *indican blue*. Asocierea în această boală a hipercalcemiei și nefrocalcinozei rămîn neexplicate.

C. **Malabsorbția intestinală a metioninei** se traduce clinic prin oligofrenie, convulsii, hipotonie, accese de polipnee, diaree intermitentă, miros corporal particular și păr depigmentat (alb). În scaun se găsesc cantități importante de metionină, aminoacizi ramificați și acid alfa-OH-butiric. În urină se elimină ceto-acizi ramificați și acid alfa-OH-butiric. Anomaliile biologice sînt majorate prin încărcare cu metionină, în timp ce regimul de restricție în metionină antrenează normalizarea biologică și ameliorarea clinică.

### 3.5.13.2. ANOMALIILE DE TRANSFER ALE AMINOACIZILOR DIBAZICI ȘI CISTINEI

A. **Cistinuria cu lizinurie** reprezintă o anomalie ereditară transmisă autosomal recesiv cu frecvență de 1 : 20 000, interesînd transferul renal al celor trei aminoacizi dibazici (lizină, arginină, ornitină) și cistinei. Fenotipul bolii pare determinat de trei mutații diferite ce pot fi distinse în funcție de prezența sau absența anomaliei asociate de transfer la nivel intestinal, precum și în funcție de studiul excreției urinare la heterozigoți.

*Tipul I* asociază anomalia transferului intestinal a cistinei, lizinei, argininei, ornitinei, heterozigoții avînd o aminoacidurie normală.

*Tipul II* asociază anomalia transferului intestinal exclusiv pentru lizină, heterozigoții eliminînd în urină cantități mari de cistină, lizină, arginină, ornitină.

*Tipul III* se caracterizează prin absența anomaliilor de transfer intestinal, heterozigoții eliminînd mici cantități de aminoacizi dibazici.

Importanța clinică a bolii derivă din faptul că cistina fiind insolubilă determină litiază renală, cistinică (eliminarea renală a celor trei aminoacizi dibazici rămîne fără semnificație pentru evoluția bolii în sine). Toți cei patru aminoacizi intră în competiție pentru același mecanism renal de transport comun, situat la nivel tubular, *clearance*-ul de cistină fiind aproximativ egal ratei de filtrare glomerulară. Litiaza se constituie de obicei înaintea vîrstei de 30 de ani și apare în condițiile în care cistina este prezentă în urină în concentrații ridicate. Calculii — uneori numeroși — pot fi de diferite mărimi și forme, bazinetali sau vezicali, de obicei fiind radioopaci, ca urmare a prezenței asociate a calciului (în litiaza cistinică pură calculii sînt radiotransparenți). Întreaga simptomatologie a bolii este legată de prezența litiazei și se traduce prin colici renoureterale, hematurie, infecții urinare repetate, cu evoluție la insuficiența renală cronică. Ca test *screening* de diagnostic se utilizează reacția cu cianid-nitroprusiat, similară celei practicată în homocistinurie. Confirmarea diagnosticului necesită determinări cromatografice în urină, cu stabilirea cantitativă a eliminărilor de cistină.

În cadrul *diagnosticului diferențial* al cistinuriei cu lizinurie vor trebui discutate următoarele situații :

— hiperdibazic-aminoaciduria (excreția urinară anormală interesează exclusiv lizina, arginina și ornitina) ;

— hipercistinuria (excreția urinară anormală interesează exclusiv cistina, ca urmare a defectului unui mecanism specific de transport tubular, eliminarea de aminoacizi dibazici fiind normală ;

— forme atipice de cistinurie cu lizinurie (sînt cunoscute forme asociate cu diverse alte manifestări : intoleranța familială la proteine, cu malabsorbție intestinală, pancreatită ereditară, citrulinurie, cistationinurie, metioninurie, hiperuricemie, hipotonie musculară, dermatomiozită).

*Tratamentul* bolii trebuie să vizeze în primul rînd maximalizarea diurezei (aport crescut de lichide, inclusiv în cursul nopții), pentru a menține concentrația urinară de cistină sub 300 mg/l (obiectiv greu de realizat în practică). Alcalinizarea urinii prin aport de bicarbonat de sodiu devine realmente eficace numai dacă pH-ul urinar poate fi menținut constant peste 7,6. Administrarea de penicilamină care formează în urină cu cistina un disulfid mixt cu solubilitate crescută, necesită monitorizarea riguroasă a cantităților de cistină urinară.

B. **Hidroxilizinuria** este o anomalie distinctă din același grup de anomalii de transfer renal care asociază clinic oligofrenie.

### 3.5.13.3. ANOMALII DE TRANSFER ALE IMINOACIZILOR ȘI GLICINEI

**Iminoglicinuria** se traduce prin eliminarea urinară anormală de prolină, hidroxiprolină și glicină. Retroresorbția tubulară a iminoacizilor reprezintă 80% din normal, iar aceea a glicinei — 60% din normal. În unele dintre cazuri, se constată prezența excesivă a acelorași aminoacizi și în scaun, traducînd asocierea unei alterări a transferului lor intestinal. Nivelurile serice ale aminoacizilor sînt în toate cazurile normale.

Indiferent de tipul izolat (renal) sau asociat (renal și intestinal) al anomaliei de transfer, boala este clinic asimptomatică și are traducere exclusiv biologică.

Cazurile cu oligofrenie comunicate par a reprezenta asocieri întîmplătoare. Majoritatea heterozigoților pentru gena mutantă au glicinurie izolată, corespunzînd probabil formelor de hiperglicinurie despre care s-a crezut că se transmit autosomal dominant. În alte cazuri, heterozigoţii sînt biologic indemni.

### 3.5.13.4. ANOMALIILE DE TRANSFER ALE AMINOACIZILOR DICARBOXILICI

**Aciduria dicarboxilică** se traduce prin anomalia asociată (renal şi intestinal) a transportului privind acidul glutamic şi aspartic. Biologic, se asociază hiperprolinemie şi hipoglicemie cu cetoză, corijată prin administrarea de glutamină.

### 3.5.13.5. ANOMALIILE TRANSFERULUI ACIZILOR BETA-AMINAŢI

Biologic se constată în acest caz hiperbeta-alaninemie şi eliminare urinară crescută de beta-alanină, acid beta-amino-izobutiric şi taurină, traducînd anomalia unui sistem specific de transport interesînd beta-aminoacizii.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

GELLIS S. S., KAGAN M. B. — "Current pediatric therapy", ed. a VIII-a Ed. B. W. Saunders comp., Philadelphia, London, Toronto, 1978.

HSIA D. Y. — „Defecte metabolice înnăscute" în Duncan G. G.: „Bolile metabolismului", Editura medicală, Bucureşti, 1966, vol. I, p. 372.

LAMY M., ROYER P., FREZAL J., REY J. — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant", Masson & Cie editeurs, Paris, 1968.

MATEI I. — „Bolile ereditare ale metabolismului" în: Bruckner I. (sub red.), „Medicina internă", Ed. medicală, Bucureşti, 1980, vol. II, pag. 1 389.

NYHAN W. L. — "Disorders of aminoacid metabolism" în: Rudolph A. M. (editor), "Pediatrics" 16 th edition, Appleton-Century-Crofts/New York Prentice Hall international, I.N.C., Englewood Cliffs, 1977, pag. 673.

PERELMAN R., DESBOIS J. CL., BOISSE J., COURPOTIN C., BEAL G., GORIN R. M., LESTRADET H. — "Pathologie des métabolismes et de la nutrition", în: Perelman R., „Pédiatrie pratique", tome II, Maloine S. A., editeur, 1979, pag. 1 359.

POPESCU V., SICHITIU S., COSMA ELEONORA, MILCU M. şi colab. — Depistarea fenilcetonuriei prin testul Guthrie la dispensarizaţii Centrului de neuropsihiatrie infantilă din Bucureşti, *„Pediatria"*, 1976, XXV, 1, 3—12.

POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — Tulburările ereditare ale aminoacizilor (aminoacidopatii), în: Popescu V., Dragomir D., Arion C. — Curs de Pediatrie. Boli de metabolism, Litografia IMF, Bucureşti, 1982, p. 112—177.

PRIŞCU R., POPESCU V., SICHITIU S., STROIA VALERIA, CANIOLA I., CIOFU E., DIACONU TH., VLĂSCEANU ŞT., MILCU M. — „Valoarea tratamentului dietetic în fenilcetonuria depistată tardiv", *Pediatria*, 1976, XXV, 1, 19—28.

ROSENBERG L. E. — "Inherited disorders of aminoacid metabolism", în: Isselbacher K. J., Adams R. D., Braunwald E., Petersdorf R. G., Wilson J. D. — "Harrisson's principles of internal medicine", ninth edition, Mc Graw. Hill international book company, 1980, pag. 462.

SNYDERMAN S. E. — "Diagnosis of metabolic disease", *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1971, 18, 199.

# 3.6. TULBURĂRI EREDITARE ALE METABOLISMULUI HIDROCARBONATELOR*

## 3.6.1. TULBURĂRILE METABOLISMULUI GALACTOZEI

### 3.6.1.1. DEFICITUL EREDITAR DE GALACTOKINAZĂ**

Boala se transmite autosomal recesiv (ambele sexe pot fi afectate). Deficitul enzimatic (evidențiabil în hematii, fibroblaști cutanați în cultură, celule amniotice) se situează la nivelul primei etape metabolice de degradare a galactozei (fig. 3.40) antrenînd acumularea de galactoză și galactitol (spre deosebire de deficitul de galactozo-1-P-uridil-transferază, care conduce la acumularea — în galactozemia congenitală — de galactozo-1-fosfat).

*Clinic*, manifestarea majoră constă în apariția cataractei bilaterale uneori încă din perioada neonatală. Spre deosebire de galactozemia congenitală, afectarea hepatică, tubulopatia și oligofrenia lipsesc. Cataracta este legată de acumularea de galactitol în cristalin și întrucît ea constituie primul și uneori unicul semn al bolii, diagnosticul deseori întîrzie pînă în momentul în care aceasta devine evidentă și atrage clinic atenția. Examenul cu lampa cu fantă evidențiază prezența opacităților circumscrise spre polul posterior al cristalinului.

Examenele sistematice de depistare a bolii, demonstrează însă faptul că debutul se situează în primele săptămîni sau luni de viață. În rare cazuri s-au observat semne de hipertensiune intracraniană (bombarea fontanelei anterioare, dehiscență de suturi). Galactozemia *à jeun* este normală. După un prînz lactat însă, galactozemia crește mult (pînă la 100 mg/100 ml), însoțindu-se de galactozurie marcată (20 g/l sau peste) și eliminare urinară de galactitol. Aminoaciduria însă lipsește, iar glicemia rămîne stabilă sau chiar crește (spre deosebire de galactozemia congenitală). Proba de încărcare cu galactoză produce o galactozemie ridicată și durabilă, majorînd eliminarea urinară de galactoză și galactitol. Administrarea de galactoză marcată ($C^{14}$), evidențiază un conținut redus (5%) de carbon radioactiv în $CO_2$ expirat.

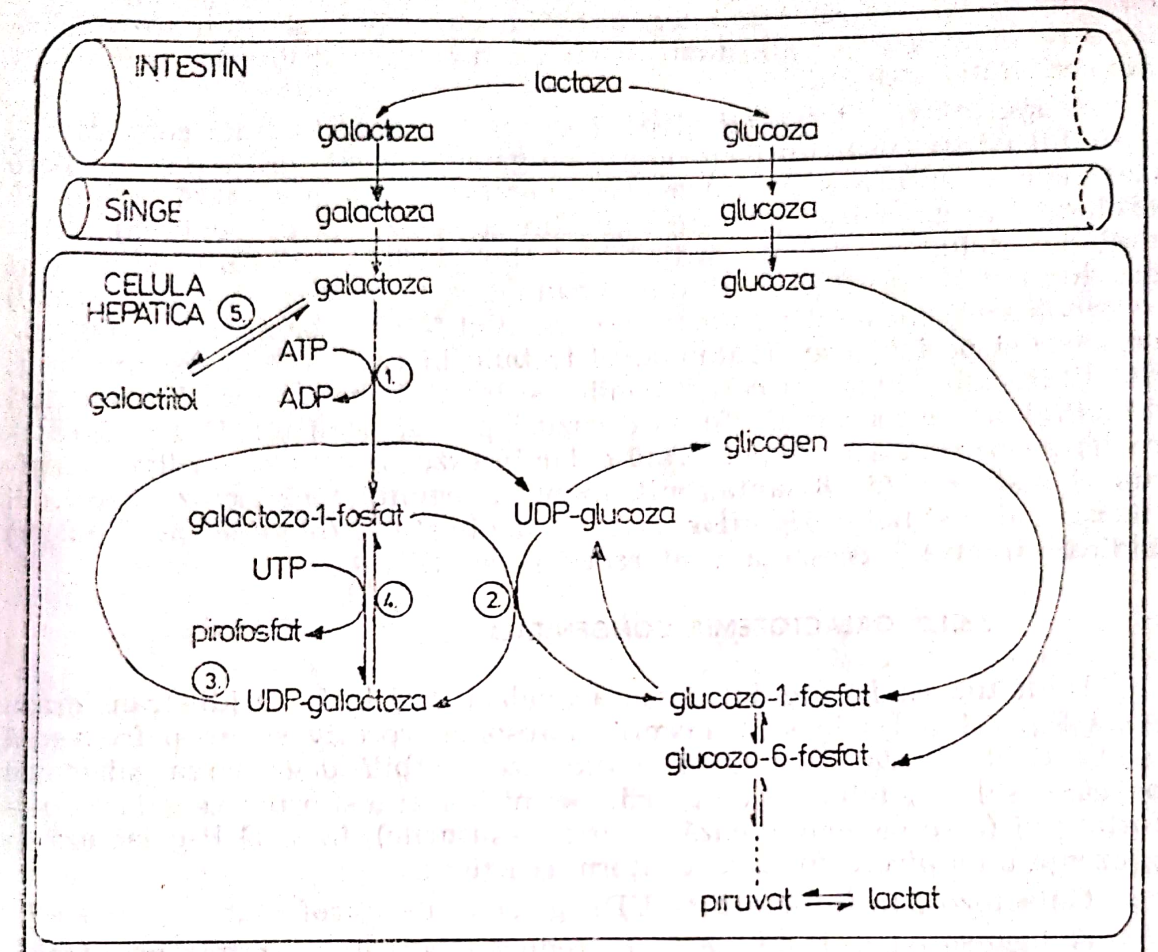
Argumentul ultim al diagnosticului îl constituie demonstrarea deficitului enzimatic în eritrocite (sau fibroblaști cutanați), prin determinarea (eventual radioizotopic) cantităților de galactozo-1-fosfat sintetizate în hemolizatele proaspete, incubate cu galactoză și ATP. Diagnosticul intrauterin devine necesar atunci cînd genitorii sînt heterozigoți pentru gena mutantă (ei pot fi detectați prin evidențierea unui nivel de activitate enzimatică de 50% din normal), prin studiul activității enzimatice în culturi de celule amniotice.

Programele de depistare postnatală sistematică utilizează fie studiul activității enzimatice eritrocitare (argument decisiv), fie (ca test *screening*) evidențierea corpilor reducători în urină și anume prezența în urină a

---

* Tulburările digestiei și absorbției hidrocarbonatelor, vezi vol. 2, cap. 2.4.9 și 2.4.10, p. 283—287.

** Gitzelmann, 1965.


INTESTIN
lactoza
galactoza
glucoza
SÎNGE
galactoza
glucoza
CELULA HEPATICA
galactoza
glucoza
5.
ATP
1.
galactitol
ADP
glicogen
galactozo-1-fosfat
UDP-glucoza
UTP
4.
2.
pirofosfat
3.
UDP-galactoza
glucozo-1-fosfat
glucozo-6-fosfat
piruvat
lactat

Lactoza de origine alimentara (a carei sursa esentiala este laptele) este scindata în intestinul subtire în glucoza si galactoza, care sînt absorbite. Degradarea metabolica a galactozei se desfasoara aproape în exclusivitate în ficat, pe mai multe cai.

A. Calea principala

1. Galactokinaza (prezenta în ficat, hematii, celule amniotice, fibroblasti) catalizeaza reactia ireversibila de fosforilare a galactozei în galactozo-1-fosfat.

2. Galactozo-1-fosfat-uridil-transferaza (galactotransferaza, transferaza) catalizeaza reactia cuplata a galactozo-1-fosfatului în UDP-galactoza preluînd uridin-difosfatul din UDP-glucoza, care devine glucozo-1-fosfat.

3. UDP-galacto-epimeraza (epimeraza) transforma UDP-galactoza în UDP-glucoza

B. Cãi accesorii

4. UDP-galacto-pirofosforilaza catalizeaza transformarea galactozo-1-fosfatului în UDP-galactoza cu consum de uridin-trifosfat (UTP) care se transforma în pirofosfat. Reactia este reversibila.

5. Aldozo-reductaza catalizeaza reactia de reducere a galactozei direct în galactitol.

*Fig. 3.40.* Metabolismul galactozei.

galactozei. În acest din urmă caz devine necesară testarea urinii cu bandelete de hîrtie conținînd galactozooxidază (hîrtie test Dahlqvist), testele cu glucozo-oxidază rămînînd negative. Galactozuria în sine nu are valoare certă de diagnostic, diagnosticul urmînd a fi confirmat ulterior prin dozarea activității enzimatice.

*Diagnosticul diferențial* al bolii se face cu galactozemia congenitală, deficitul parțial tranzitoriu neonatal de galactokinază, precum și cu toate cauzele de meliturie și cataractă. *Tratamentul* constă în esență în regim de excludere al galactozei (identic celui din galactozemia congenitală). Regimul de excludere trebuie inițiat încă din perioada de sarcină, întrucît gravida heterozigotă (cu activitate enzimatică redusă la 50% din normal) metabolizează incomplet galactoza, expunînd fătul unor niveluri sanguine crescute și periculoase. Tratamentul trebuie instituit precoce și menținut indefinit. Sub tratament corect condus și instituit precoce micile opacități cristaliniene retrocedează (în care cazuri pot să persiste). Regresia cataractei poate fi uneori demonstrată chiar în cazul instituirii tardive a regimului restrictiv (6—8 săptămîni). În plus, regimul fără lactoză pare a fi indicat chiar și heterozigoților, întrucît unele studii (Monteleone, Beutler) indică o frecvență crescută a cataractei la aceștia.

### 3.6.1.2. GALACTOZEMIA CONGENITALĂ

Deficitul enzimatic interesează galactozo-1-fosfat-uridil-transferaza (vezi fig. 3.40). Boala se transmite autosomal recesiv și are o frecvență medie de 1 : 40 000. Blocul enzimatic face posibilă degradarea galactozei pe căile sale metabolice accesorii, permițînd transformarea galactozo-1-fosfatului (care se acumulează în toate țesuturile), în U D P-galactoză în prezența unei pirofosforilaze, conform reacției :

Galactozo-1-fosfat + UTP→UDP-galactoză + pirofosfat

Galactoza poate fi de asemenea redusă direct în galactitol, prin intermediul aldozo-reductazei. Din punct de vedere patogenic, se consideră că disfuncția celulară difuză (hepatică, cerebrală, renală etc.) este legată de efectul inhibitor asupra diferitelor sisteme enzimatice, pe care îl exercită acumularea de galactozo-1-fosfat. Întrucît în deficitul de galactokinază alterarea hepatică lipsește, acumularea de galactoză ca atare și galactitol, nu pare a avea nici un rol în determinismul leziunilor hepatice din galactozemie. Cataracta în schimb pare legată de formarea și acumularea de galactitol în cristalin. Din punct de vedere clinic, pot fi schematic separate manifestări prenatale, manifestări neonatale și manifestări ale bolii la vîrsta de sugar și copil.

*Manifestările prenatale* constau în esență în apariția unei cataracte nucleare, condiționată de prezența unor niveluri crescute de galactoză la mamă, aceasta fiind heterozigotă pentru gena mutantă și deci cu o capacitate limitată de a metaboliza galactoza. De aici necesitatea regimului sărac în galactoză pe toată durata sarcinii, în cazul gravidelor heterozigote.

În cazul în care afectarea intrauterină nu s-a produs, copilul este normal în momentul nașterii, *manifestările neonatale* ale bolii apărînd la scurt timp după inițierea alimentației lactate. Primele manifestări constau în stagnarea ponderală și prezența unui icter care se prelungește dincolo de limitele icterului fiziologic. Rapid, apar manifestări digestive (vărsături, diaree, deshidratare), manifestări hemoragice, hepatomegalie, hipotonie, hiporeactivitate, realizîndu-se un tablou similar celui din septicemia neonatală. Severitatea tabloului clinic, ca și evoluția bolii, depind de două elemente : durata aportului de galactoză și calitatea căilor accesorii de metabolizare a galactozei, în esență calea pirofosforilazei (deficitul de galactozo-1-fosfat-uridil-transferază fiind întotdeauna total). Dependent de aceste două elemente, evoluția poate fi uneori fulminantă, moartea producîndu-se prin insuficiență hepatică, infecții severe supraadăugate, deshidratare acută sau inaniție. Cazurile nediagnosticate în această etapă și care supraviețuiesc în condițiile continuării aportului de galactoză, se agravează progresiv, conducînd la ciroză hepatică, retardare psihică severă, cataractă, afectare renală. Evoluția poate fi fatală. În rare cazuri manifestările inițiale ale bolii sînt fruste și constau în stagnare ponderală și tulburări digestive, diagnosticul putînd fi astfel întîrziat.

*Tabloul clinic* la vîrsta de sugar sau copil se precizează progresiv în condițiile menținerii alimentației lactate, traducîndu-se prin retard psihic (QI variabil redus), semne de malnutriție, manifestări digestive, hepatomegalie, icter, cataractă, infecții frecvente.

*Tabloul biologic* al bolii este complex, explorările trebuind să sprijine diagnosticul presupus clinic. Într-o primă etapă se vor căuta corpii reducători în urină. Utilizînd benzi de hîrtie impregnată cu galactozo-oxidază (test Dahlqvist), se pune în evidență galactozuria. Aceasta este însoțită de proteinurie și aminoacidurie (cromatografie urinară), consecință a tubulopatiei asociate. Simultan se vor determina galactozemia (valori de peste 0,5 g/l) și glicemia (valori sub 0,3 g/l) la o oră după ingestia unui prînz lactat. *Asocierea galactozurie, hipergalactozemie, hipoglicemie face diagnosticul foarte probabil.* Paralel se impune explorarea funcțională hepatică care evidențiază hiperbilirubinemie mixtă, fosfataze alcaline crescute, teste de disproteinemie alterate, timp de protrombină prelungit, retenție anormală de BSP (în condițiile continuării aportului de galactoză). Acidoza hipercloremică se asociază frecvent și este consecința manifestărilor digestive și anomaliei tubulare renale, cu limitarea capacității de acidifiere a urinii. Testul de toleranță la galactoză este în principiu contraindicat, date fiind riscurile de neurotoxicitate și hipoglicemie (acesta evidențiază galactozemie crescută, cu ritm lent de dispariție din sînge).

Ca urmare a dificultăților de punere în evidență a micilor opacități cristaliniene, diagnosticul de cataractă deseori întîrzie, deși aceasta este uneori prezentă din prima lună de viață (chiar din primele zile).

Puncția biopsie hepatică (fig. 3.41) evidențiază inițial steatoză și fibroză difuză ca urmare a malnutriției și infecțiilor. Ulterior, între a 5-a săptămînă de viață și a 6-a lună (în absența regimului de excludere a galactozei), parenchimul hepatic se metamorfozează pseudoglandular (dispoziție „în rozetă“ a hepatocitelor, în jurul canaliculelor biliare al căror lumen conține pigment biliar). În evoluție se constituie un aspect tipic de ciroză cu pseudolobuli de neoformare și fibroză.

Examenul histopatologic evidențiază la nivel renal leziuni tubulare constînd în dilatarea tubilor proximali cu vacuolizarea celulelor tubulare.

La nivelul sistemului nervos central, leziunile sînt nespecifice : rarefacție celulară și edem. Diagnosticul pozitiv este sugerat de datele clinice, susținut de modificările biologice și confirmat de studiul activității enzimatice (galactozo-1-fosfat-uridil-transferază) în eritrocite.

Galactozuria considerată izolat nu are prin ea însăși valoare de diagnostic ; în aceste condiții, diagnosticul pozitiv pe baze clinice și biologice necesită ca argument ultim, determinarea activității enzimatice eritrocitare (deficitul poate fi evidențiat prin tehnici de consum a UDP-glucozei, în egală măsură în ficat, leucocite, fibroblaști, mucoasă intestinală).

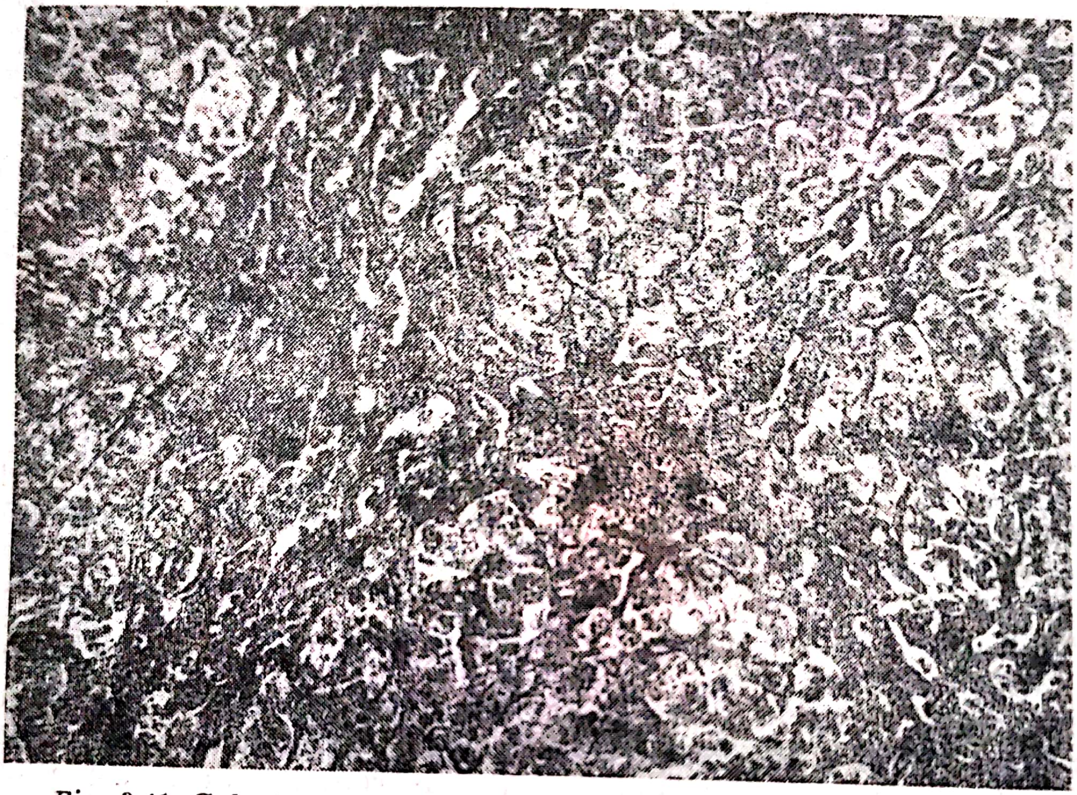


*Fig. 3.41.* Galactozemie congenitală. Ficat P.B.H. Evoluție cirogenă.

Diagnosticul bolii este posibil atît intrauterin prin testul Beutler (dozarea activității enzimatice în celulele amniotice), cît și în cadrul programelor de depistare sistematică imediat după naștere (prin *spot-teste :* incubarea unei picături de sînge cu UDP-glucoză și NADP permite în mod normal producerea de NADPH a cărei fluorescență este urmărită în lumină ultravioletă sau prin utilizarea unui test microbiologic Guthrie, ce permite detectarea galactozei în eșantionul de sînge cercetat ; cu această din urmă tehnică se obțin rezultate pozitive atît în deficitul de transferază cît și în deficitul de galactokinază).

Diagnosticul este de asemenea posibil la heterozigoții din aceeași familie, la care activitatea enzimatică atinge 50% din valoarea normală (normal 18—28 unități Kalckar). Utilizarea testului de toleranță la galactoză pentru depistarea heterozigoţilor nu dă rezultate fidele, devenind obligatorie în acest caz dozarea activităţii enzimatice.

Plecîndu-se de la studiul heterozigoţilor, au fost descrise, în afara deficitului clasic de transferază ($Gt^{C}$), cel puţin două variante ale deficitului de transferază (varianta Duarte şi varianta Los Angeles), separate prin diferenţa de mobilitate electroforetică a enzimei, în gel de amidon. Varianta Duarte ($Gt^{D}$) este mai frecventă (rata heterozigoţilor este de 12%) ; homozigoţii sînt indemni clinic, nivelul activităţii enzimatice fiind de 50% din normal (prin aceasta ei sînt identici heterozigoţilor din galactozemia clasică). Heterozigoţii pentru varianta Duarte au un nivel de activitate enzimatică cu numai 25% mai mic faţă de normal. Varianta Los Angeles se caracterizează prin activitate enzimatică normală sau crescută, însă cu migrare electroforetică diferită. Se descrie de asemenea o variantă „neagră“ (afectare preferenţială a indivizilor de culoare) caracterizată printr-o relativă benignitate a manifestărilor clinico-biologice, aparent legată de o inegală distribuţie a deficitului enzimatic în diferite ţesuturi şi de prezenţa unor căi secundare eficace de metabolizare a galactozei. Chiar şi în absenţa tratamentului, formele clinice realizate în această variantă a deficitului sînt fruste sau chiar asimptomatice. Se descriu în sfîrşit forme de dublă heterozigoţie, pentru tipul clasic şi varianta Duarte.

În cadrul *diagnosticului diferenţial* vor fi discutate următoarele situaţii :

a — *galactozuria fiziologică neonatală* (mai ales la prematur), care atinge un maximum în ziua 3—4 postnatal pentru nou-născutul la termen şi între ziua 5—15 pentru prematur. Ea se datoreşte unei incapacităţi tranzitorii de utilizare tisulară a galactozei ;

b — *hepatita neonatală* recunoaşte între alte cauze şi galactozemia. A o interpreta însă ca fiind urmarea unei fetopatii, a unei infecţii septicemice (tablou deseori realizat în galactozemie) sau legată de o altă etiologie decît galactozemia, implică riscul sever de continuare a aportului de galactoză prin alimentaţie lactată ;

c — *diabetul zaharat* (veritabil sau forma tranzitorie neonatală) poate fi eronat luat în considerare prin prezenţa corpilor reducători în urină şi implică riscurile legate de administrarea inutilă şi periculoasă de insulină. Utilizarea testelor cu glucozo-oxidază rămîn însă negative în prezenţa galactozei în urină ;

d — *intoleranţa congenitală sau dobîndită la lactoză* (se însoţeşte de lactozurie) ;

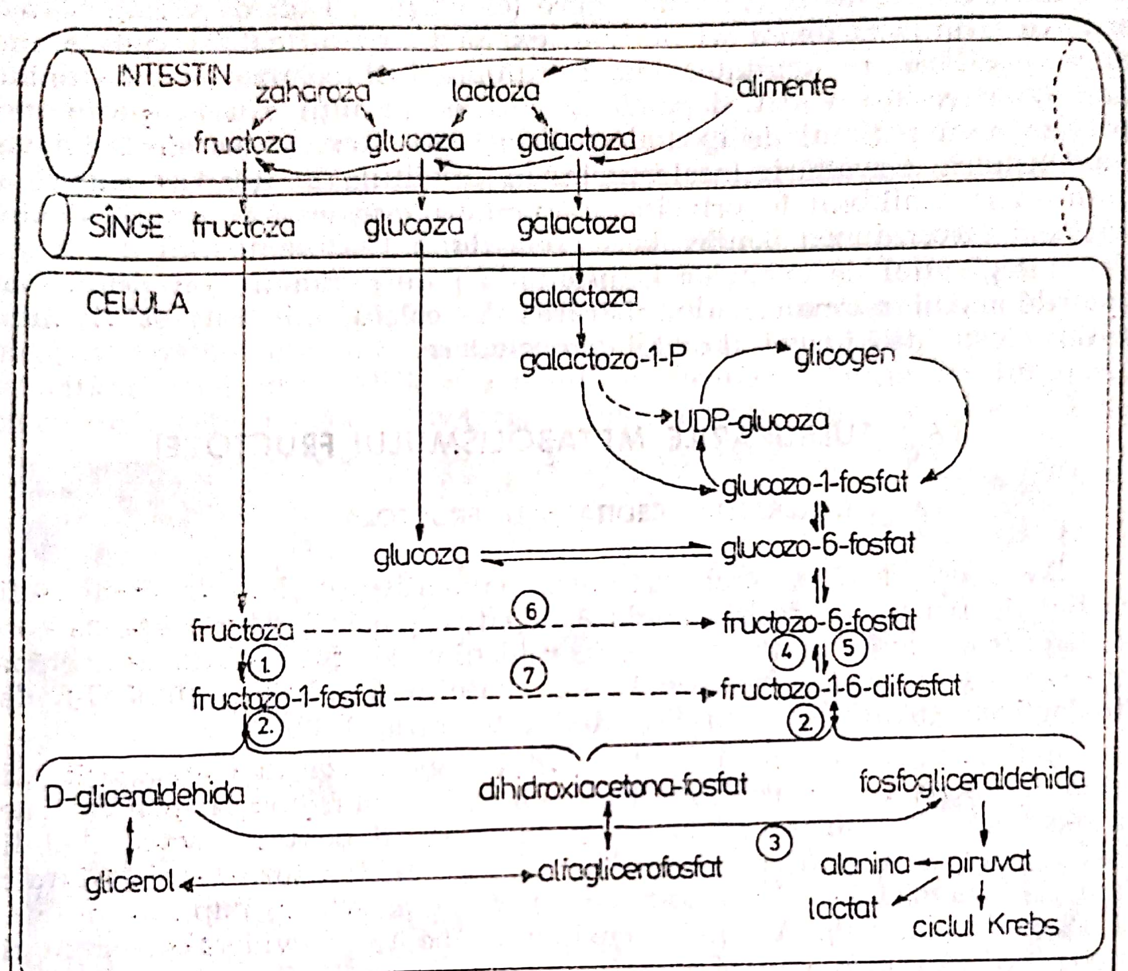
e — *intoleranţa ereditară la fructoză* (vezi 3.6.2.1) ;

f — *atrezia de căi biliare extrahepatice şi grupul larg al icterelor cu bilirubină conjugată.*

*Tratamentul* bolii se rezumă în esenţă la excluderea galactozei din alimentaţie, celelalte mijloace de tratament avînd importanţă secundară. Regimurile de excludere a galactozei trebuie instituite cît mai precoce, urmate cît mai riguros şi continuate toată viaţa, deşi după pubertate se constată o uşoară ameliorare a toleranţei faţă de galactoză cu toate că deficitul enzimatic rămîne total. Eliminarea completă a galactozei din alimentaţie nu implică riscuri, întrucît cantităţile de galactoză indispensabile sintezei de cerebrozide şi polizaharide complexe, rezultă din reacţia reversibilă : UDP-glucoză $\rightleftarrows$ UDP-galactoză catalizată de UDP-galactoepimerază (vezi fig. 3.40). Dintre preparatele de lapte sînt recomandate exclusiv acelea dintre ele care nu conţin lactoză (Progestimil, Vegelact „C“, Vegebaby) sau care conţin cantităţi foarte mici de lactoză (AL 110.

Nutramigen, Cazeolact, Lactofort). Orice alte tipuri de lapte (uman, lapte de vacă, preparate industriale standard) sau derivate (brînzeturi, unt, smîntînă, frișcă etc.) vor fi riguros excluse. Dintre produsele de origine animală sînt recomandate carnea, peștele, oul. Fructele de orice fel sînt permise, ca și unele dintre leguminoase și cereale (orez, pîine obișnuită, tapioca, făinuri nelactate, cartof etc.). Alimentele conținînd oligozaharide cu galactoză și din acest grup în special leguminoasele pot fi utilizate în alimentație întrucît acești compuși nu sînt digerați în tractul digestiv.

Dintre produsele zaharoase se pot utiliza zahărul, fructoza, mierea, dextrinmaltoza, glucoza (sub formă de alimente îndulcite, geleuri, șerbeturi, produse de cofetărie etc.), excluzînd toate preparatele cu lapte : caramele cu lapte, bomboane cu lapte etc. Vor fi de asemenea excluse toate preparatele medicamentoase sub formă de comprimate, siropuri, drageuri, supozitoare, care cuprind în formulă lactoza ca excipient ; lista acestor medicamente trebuie bine cunoscută. Cîteva dintre aceste preparate : Aspégic (plicuri Egic), Cortancyl (comprimate Roussel), Colimycine (comprimate Roger Bellon), Fungizone (comprimate Squibb), Glifanan (comprimate și supozitoare Roussel), Juvépirine (comprimate Sarget), Mycostatin (drageuri Squibb), Melleril (comprimate și suspensie, Sandoz), Oracilline (comprimate Théraplix), Totapen (capsule și sirop Bristol), Valium (comprimate Roche), vitamina K (drageuri Roche) ș.a. Menținerea riguroasă a regimului de excludere al lactozei (galactozei) este dificil de realizat în practică în special odată cu înaintarea în vîrstă, cînd devine necesară nu numai excluderea laptelui, ci a tuturor surselor de lactoză din cadrul unei alimentații corect diversificate. Reușita terapeutică depinde în mare măsură de educația părinților. Nu există în prezent dovezi după care regimul de excludere al galactozei ar putea fi întrerupt la un moment dat. În aceste condiții, deși după pubertate se notează o ușoară ameliorare a toleranței la galactoză, tratamentul de excludere trebuie continuat indefinit fiind permise cel mult alimentele cu conținut foarte redus de galactoză. Beneficiile regimului fără galactoză devin relativ rapid evidente după instituire. Copilul încetează să verse, crește în greutate, hepatomegalia regresează în cîteva luni, funcțiile hepatice se ameliorează, leziunile hepatice histopatologice dispărînd de obicei în decursul a 2—3 ani. Galactozemia, galactozuria, aminoaciduria, proteinuria, icterul, dispar în cîteva zile. Cataracta surprinsă la debut regresează parțial, lăsînd de regulă minime opacifieri cristaliniene vizibile la lampa cu fantă. Formele avansate de cataractă rămîn însă puțin influențate. În ceea ce privește dezvoltarea psihică, aceasta se face normal dacă regimul de excludere al galactozei este instituit încă din perioada de sarcină (gravida fiind heterozigotă, cu activitate enzimatică de 50% din normal și deci incapabilă să metabolizeze normal galactoza) și continuat apoi la copil imediat postnatal. Dacă instituirea regimului de excludere are loc postnatal, QI se situează statistic la valori cuprinse între 80 și 91, cu tendință de reducere progresivă o dată cu înaintarea în vîrstă : 90 între 0 și 5 ani, 79 între 5—10 ani, 70 între 10—15 ani (valori medii statistice). Nu s-a putut stabili o corelație precisă între data instiuirii regimului de excludere și dezvoltarea intelectuală. Deși


INTESTIN
zaharoza
lactoza
alimente
fructoza
glucoza
galactoza
SÎNGE
fructoza
glucoza
galactoza
CELULA
galactoza
galactozo-1-P
glicogen
UDP-glucoza
glucozo-1-fosfat
glucoza
glucozo-6-fosfat
fructoza
⑥
fructozo-6-fosfat
①
④
⑤
fructozo-1-fosfat
⑦
fructozo-1-6-difosfat
②
②
D-gliceraldehida
dihidroxiacetona-fosfat
fosfogliceraldehida
③
glicerol
alfaglicerofosfat
alanina
piruvat
lactat
ciclul Krebs

A Calea principala

1. Fructokinaza: activeaza fosforilarea fructozei în pozitia 1. (este prezenta în ficat, rinichi, intestinul subtire; lipseste în elementele figurate ale sîngelui si în fibroblaste.)
2. Aldolaza hepatica (aldolaza B): aceeasi molecula de aldolaza B scindeaza doua substrate diferite si anume fructozo-1-fosfatul si fructozo-1-6-difosfatul, cu viteza sensibil egala. Ficatul contine aproape exclusiv aldolaza B. În rinichi, intestinul subtire si predominant în muschi, exista aldolaza A. Aldolaza C este prezenta în creier si în tesuturile fetale. Elementele figurate ale sîngelui si fibroblastii în cultura nu contin aldolaza B.
3. Triozokinaza (triozofosfatizomeraza): are distributie similara fructokinazei si aldolazei B. Rolul sau este esential: permite formarea alfaglicerofosfatului si în ultima instanta a glucozei prin diferiti intermediari (fosfat de dihidroxiacetona, fructozo-1-6-difosfat, etc.). Pe aceasta cale intervine fructozo-1-6-difosfataza (4), enzima unidirectionala, reactia inversa este catalizata de piruvatfosfokinaza (5).

B. Căi accesorii

6. Hexokinaza, actioneaza în tesutul adipos, leucocite, hematii. Afinitatea sa pentru fructoza este de cel putin 10 ori mai mica decît fata de glucoza.
7. Fosfofructokinaza, actioneaza la nivel muscular.

*Fig. 3.42.* Metabolismul fructozei.

rezultatele par mai bune în condițiile instituirii precoce a tratamentului de excludere, se cunosc cazuri cu evoluție favorabilă în care regimul de excludere a fost instituit cu întîrziere (chiar și la 1 an de viață). Se admite că și în cazurile cu QI normal, există totuși dificultăți școlare, minime modificări de acuitate vizuală, tulburări de comportament (timiditate, caracter introvertit, dependență față de părinți). Nu s-a putut încă preciza dacă regimul de excludere însuși nu exercită un efect defavorabil asupra dezvoltării intelectuale. În condițiile unui aport caloric și unui aport echilibrat în principii alimentare, creșterea ponderală devine normală (ascensiunea ponderală se reia după 1—2 săptămîni de la inițierea regimului de excludere), însă talia pare a rămîne cu puțin sub valorile medii normale. Administrarea de calciu, minerale și vitamine se dovedește utilă în cursul dietei de excludere.

## 3.6.2. TULBURĂRILE METABOLISMULUI FRUCTOZEI

### 3.6.2.1. INTOLERANȚA EREDITARĂ LA FRUCTOZĂ

Boala este rară, se transmite autosomal recesiv și se datorește deficitului de fructozo-1-fosfat aldolază hepatică, enzimă ce catalizează conversia fructozo-1-fosfatului la gliceraldehidă și fosfo-dihidroxiacetonă, precum și conversia fructozo-1-6-difosfatului la gliceraldehidă-3-fosfat (fosfogliceraldehidă) și fosfo-dihidroxiacetonă (fig. 3.42).

Activitatea enzimatică a aldolazei înregistrează în cursul bolii niveluri de activitate reprezentînd între 0 și 12% din normal pentru fructozo-1-fosfat ca substrat și 25—87% din normal pentru fructozo-1-6-difosfat. Astfel raportul între rata de scindare a fructozo-1-6-difosfatului față de fructozo-1-fosfat (normal = 1) crește la valori cuprinse între 3 și 12 (în medie : 6). Anomalia enzimatică poate fi evidențiată și în rinichi și mucoasa intestinală.

Ca urmare a deficitului enzimatic, concentrația celulară de ATP și fosfat anorganic scade, crescînd în schimb concentrația de fructozo-1-fosfat. Aceasta din urmă exercită un efect inhibitor asupra altor sisteme enzimatice (fructokinază, fosforilază) și deprimă însăși activitatea enzimatică reziduală a fructozo-1-fosfat aldolazei (dovada acestei inhibiții este adusă de faptul că nici glucagonul și nici adrenalina nu corectează hipoglicemia ce apare consecutiv administrării de fructoză ; aceasta pare a ține de un deficit al glicogenolizei sau neoglucogenezei și nu de un hiperinsulinism).

*Clinic,* boala rămîne asimptomatică pînă în momentul introducerii fructozei în alimentație la sugar, de obicei pînă în momentul înțărcării O dată cu introducerea zaharozei sau fructozei, boala devine clinic manifestă, traducîndu-se la sugar prin anorexie, vărsături, stagnare ponderală, accidente hipoglicemice (crize de apnee, tulburări alte stării de conștiență, convulsii), sindrom hemoragic (prin alterarea factorilor de coagulare cu sinteză intrahepatică : I, II, VII, X), manifestări neurologice ș.a. Examenul obiectiv evidențiază prezența semnelor de malnutriție, hepatomegalie (însoțită uneori de icter), cu sau fără splenomegalie. Se cunosc forme în care tabloul clinic este dominat de prezența manifestărilor digestive și forme dominate de accidentele hipoglicemice. Dacă aportul de fructoză continuă, evoluția poate fi rapid fatală sau se face spre ciroză hepatică precoce constituită, în cadrul unui tablou ce asociază hepatosplenomegalie, ascită, edeme, icter, vărsături rebele, semne de malnutriție severă. O dată depășită vîrsta de sugar și în special după primii ani, simptomatologia tinde să se amelioreze ca urmare a unei aversiuni specifice față de alimentele dulci și fructe. Și în acest caz, aportul de fructoză provoacă accidente hipoglicemice, însoțite frecvent de manifestări digestive : grețuri, vărsături, dureri abdominale și diaree. Dezvoltarea psihică rămîne însă normală.

*Explorarea biologică* evidențiază hiperbilirubinemie mixtă, proteinurie, aminoacidurie, creșterea transaminazelor serice și — în cazul aportului de fructoză — hipoglicemie. Se constată de asemenea hipofosfatemie, fructozemie crescută, acidoză metabolică, fructozurie și limitarea capacității renale de acidifiere a urinii, ca urmare a leziunilor tubulare. Fructozuria este în mod caracteristic intermitentă, fiind condiționată de aportul de fructoză. Ea poate trece neobservată dacă se folosește testul cu glucozo-oxidază. Testul de toleranță la fructoză intravenos (0,25 g/kg/5 minute sau 3 $g/m^2/5$ minute) antrenează hipoglicemie, scăderea fosfatemiei (sechestrare hepatică ca fructozo-1-fosfat) și deseori hipokaliemie sau hiperuricemie. În cursul testului, fructozemia crește variabil, putînd fi uneori normală.

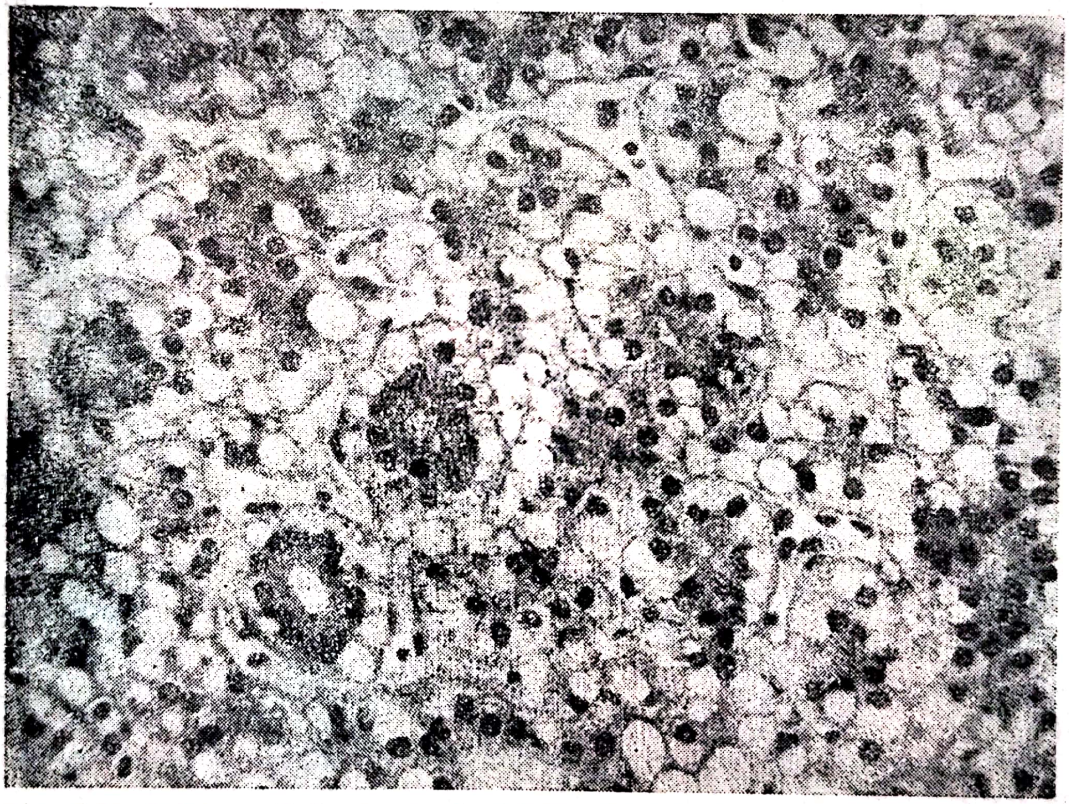


*Fig. 3.43.* Intoleranță la fructoză. P.B.H. Celulele hepatice sînt dispuse în rozetă ; steatoză hepatică.

*Puncția biopsie* hepatică (fig. 3.43) evidențiază leziuni diferite în funcție de durata anterioară a aportului de fructoză : steatoză hepatică, fibroză, dispoziție pseudo-acinară („în rozetă") a hepatocitelor sau leziuni de ciroză.

*Diagnosticul* are ca punct de plecare datele anamnestice (corelația manifestărilor cu introducerea zahărului în alimentație) și datele clinice. Confirmarea se face prin testul de toleranță la fructoză (potențial periculos, poate face necesară corectarea rapidă a hipoglicemiei prin perfuzie glucozată). În prezența unui test de toleranță la fructoză caracteristic, dovedirea deficitului aldolazei hepatice devine facultativă, deși constituie argumentul de certitudine în susținerea diagnosticului.

În cadrul *diagnosticului diferențial* vor trebui puse în discuție următoarele entități :

a) *fructozuria esențială* în care coexistă fructozemie cu fructozurie, însă lipsesc hipoglicemia, manifestările hipoglicemice, grețurile, vărsăturile și hipofosfatemia ;

b) *intoleranța familială combinată la galactoză și fructoză,* care se distinge prin lipsa manifestărilor digestive și a aversiunii față de alimentele dulci, în timp ce administrarea de galactoză sau fructoză produce hipoglicemie severă și hipofosfatemie (după administrarea de fructoză) ; galactozo-1-fosfat-uridil transferaza eritrocitară este normală ; coexistă de asemenea hiperinsulinism ;

c) *deficitul de fructozo-1-6-difosfatază* (vezi 3.6.2.2).

*Tratamentul* bolii constă în dietă fără fructoză și administrarea de vitamină C. Sub tratament astfel condus se constată regresia anomaliilor clinice și biologice cu condiția ca ciroza hepatică să nu fie deja constituită. Administrarea de glucoză intravenos poate fi necesară în cursul accidentelor hipoglicemice. Regimul fără fructoză trebuie continuat indefinit și este ușor realizabil ca urmare a refuzului selectiv al alimentelor dulci. Lista alimentelor interzise cuprinde diferite preparate de lapte industriale îndulcite, făinoasele îndulcite, produsele de cofetărie, biscuiți, fructe proaspete sau uscate, siropuri de fructe sau îndulcite cu zahăr, mierea, compoturile ș.a. Alimentele permise sînt : laptele matern sau de vacă, preparatele de lapte maternizate, preparatele de lapte praf fără zahăr (Al 110, Vegebaby, Progestimil), iaurt, brînză de vaci, carne, pește, ou, unt, smîntînă, ulei, margarină, orez, pîine, fasole verde, mazăre etc. Dintre produsele dulci sînt permise glucoza, maltoza, lactoza, dextrinmaltoza. O precauție specială privește interdicția medicamentelor condiționate pentru copii, prin adaos de zahăr (exemple : Bactrim-Roche suspensie pediatrică, Colimicin sirop sau comprimate, Ceporexin granule etc.).

### 3.6.2.2. DEFICITUL DE FRUCTOZO-1-6-DIFOSFATAZĂ (BAKER ȘI NINEGRAD, 1970)

Deficitul enzimatic (cel mai des total, rareori cu activitate reziduală de pînă la 20% din normal) a putut fi evidențiat în ficat, rinichi, mucoasă intestinală, leucocite, fibroblaști în cultură. Blocul enzimatic împiedică sinteza de glucoză și glicogen din toate substraturile aflate *în amonte* față de locul de acțiune a enzimei (vezi fig. 3.42) și anume : fructoză, lactat, alfa-alanină, glicerol. Se cunosc însă cazuri excepționale în care glicogenogeneza avînd ca substrat fructoza rămîne posibilă, ca urmare a unei activități compensatorii pe o cale metabolică secundară și anume prin transformarea fructozei — sub acțiunea hexokinazei — în fructozo-6-fosfat. Glicogenogeneza pe bază de glucoză și galactoză rămîne însă posibilă, glicogenoliza fiind și ea normală, întrucît acțiunea enzimei este unidirecțională.

*Debutul bolii* are loc frecvent în perioada neonatală, după un scurt interval liber — de 24 de ore, pînă la cîteva zile — corespunzător unei perioade de post absolut sau relativ. În rare cazuri debutul se face cu întîrziere (6—18 luni de viață sau peste), în special la sugarii alimentați natural (efectul protector al laptelui matern pare a ține de absența fructozei și conținutul redus proteic comparativ cu laptele de vacă sau preparatele comerciale în pudră).

În mod caracteristic, boala evoluează în pusee declanșate de postul prelungit, aportul crescut de fructoză, alimentația hiperproteică, infecții, agresiuni diverse. Debutul puseelor evolutive se face brutal, tabloul clinic asociind hiperpnee acidotică, hipotonie, tulburări ale stării de conștiență pînă la comă, vărsături, convulsii, hepatomegalie variabilă (potențial reversibilă o dată cu vindecarea episodului acut evolutiv) și sindrom hemoragic (la nou-născut).

*Biologic,* se constată în acest caz acidocetoză, ceto-acidurie, hiperlactacidemie, hiperpiruvicemie, hipoglicemie.

*Cromatografic* se constată creșterea nivelurilor sanguine ale aminoacizilor glucoformatori (în special hiper-alfa-alaninemie).

Sub perfuzie glucozată și tamponarea acidozei metabolice, episodul acut evolutiv se remite, acesta urmînd a se repeta în condițiile declanșante, anterior enumerate.

Între puseele acute, clinic se constată hepatomegalie cu evoluție progresivă (prin steatoză hepatică și/sau fibroză, în funcție de durata evoluției), dezvoltarea psihomotorie a bolnavului fiind normală, exceptînd cazul sechelelor legate de accidentele hipoglicemice. Biologic în intervalul dintre pusee, se constată tendință de hipoglicemie *à jeun* și acidoză metabolică permanentă cu hiperlactacidemie. Hipoglicemia este legată de scăderea rezervelor hepatice de glicogen, fapt demonstrat prin testul cu glicogen : dacă acesta este practicat după 4 ore de post succedînd unei administrări importante de glucoză, răspunsul glicemic este normal, în timp ce după postul simplu, prelungit timp de 4 ore, răspunsul este nul, constatîndu-se o hipoglicemie marcată. Proba de hiperglicemie provocată pe cale orală evidențiază o evoluție normală a glicemiei. Proba de încărcare cu galactoză (2 g/kg/p.o.) antrenează o moderată creștere a glicemiei cu persistența anormală a unor niveluri anormal crescute de galactoză în sînge. Ambele probe indică faptul că bolnavul poate sintetiza glicogenul atît din glucoză, cît și din galactoză.

Sediul deficitului enzimatic, care face imposibilă sinteza de glucoză și glicogen din toate substratele situate *în amonte* față de locul de acțiune al enzimei, va putea fi demonstrat prin probe de încărcare cu fructoză, lactat, alfa-alanină sau glicerol. Astfel, la încărcarea cu fructoză (1 g/kg p.o., urmată eventual de 0,5 g/kg i.v. în 15 minute), se constată o hipoglicemie severă cu acidoză, hiperlactacidemie și hiperuricemie. Excepțional, răspunsul glicemic după încărcarea cu fructoză poate fi normal, ca urmare a capacității metabolice particulare de a transforma fructoza direct în fructozo-6-fosfat, sub acțiunea hexokinazei. La proba de încărcare cu lactat (lactat de sodiu 1/6 molar în cantitate de 15 mg/kg în 45 de minute), se obține o hiperlactacidemie persistentă, hipoglicemia rămînînd neinfluențată. Probele de încărcare cu alfa-alanină (50 sau 500 mg/kg p.o.) sau cu glicerol, nu modifică nici ele hipoglicemia. În ultimă instanță, diagnosticul sugerat clinic și susținut de datele biologice, va putea fi confirmat prin studiul activității enzimatice pe fragmente de ficat, prelevat bioptic.

Ca probleme de *diagnostic diferențial* vor fi discutate alte cauze de hipoglicemie neonatală cu acidocetoză ± hepatomegalie (infecții severe, hemoragie meningocerebrală, hipoplazie de cord sting etc.), alte cauze metabolice de hipoglicemie cu hepatomegalie cum sînt acidozele lactice congenitale de alte cauze (în special glicogenoza tip I), glicogenoza tip „O“ (hipoglicemie și acidocetoză fără hiperlactacidemie și cu alaninemie scăzută) precum și intoleranța ereditară la fructoză ș.a. (vezi „hipoglicemiile“).

*Evoluția* bolii netratate este potențial fatală în perioada neonatală.

*Tratamentul* vizează pe de o parte episoadele acute evolutive cuprinzînd administrarea de urgență de soluții glucozate în perfuzie și tamponarea acidozei metabolice, iar pe de altă parte cuprinde măsuri ale tratamentului de fond al bolii. Se va evita în primul rînd postul prelungit, și, deși nu în toate cazurile este necesar, se va putea crește numărul meselor pe zi. Aportul de hidrați de carbon va trebui să cuprindă exclusiv pe aceia care pot fi utilizați în sinteza de glucoză și glicogen, în condițiile blocului enzimatic (glucoză, galactoză, lactoză, dextrinmaltoză), eventual suplimentînd moderat cantitățile administrate pentru a asigura un aport caloric suficient. La nou-născut și sugarul mic, laptele uman sau preparatele adaptate satisfac în condiții optime necesarul de hidrocarbonate atît cantitativ, cît și calitativ. Fructoza și implicit zaharoza vor fi excluse din alimentație (vezi „intoleranța ereditară la fructoză“), fără ca restricția să fie însă excesiv de rigidă. Aportul proteic va fi limitat la 1,5—2 g/kg/zi, iar aportul lipidic la 20% din valoarea calorică a dietei. Administrarea de acid folic (30 mg/zi), propusă și utilizată, nu permite deocamdată concluzii ferme privind eficiența. Evoluția bolii sub tratament pare favorabilă, atît cît este posibil să se aprecieze pe durata relativ scurtă de urmărire a cazurilor cunoscute.

### 3.6.3. GLICOGENOZELE

**Metabolismul glicogenului** (fig. 3.44). Glicogenul este un polizaharid (polimer al glucozei), cu greutate moleculară cuprinsă între 1 milion și 100 milioane, avînd structură multiramificată. Catena principală a moleculei de glicogen este formată dintr-un lanț de molecule de glucoză,

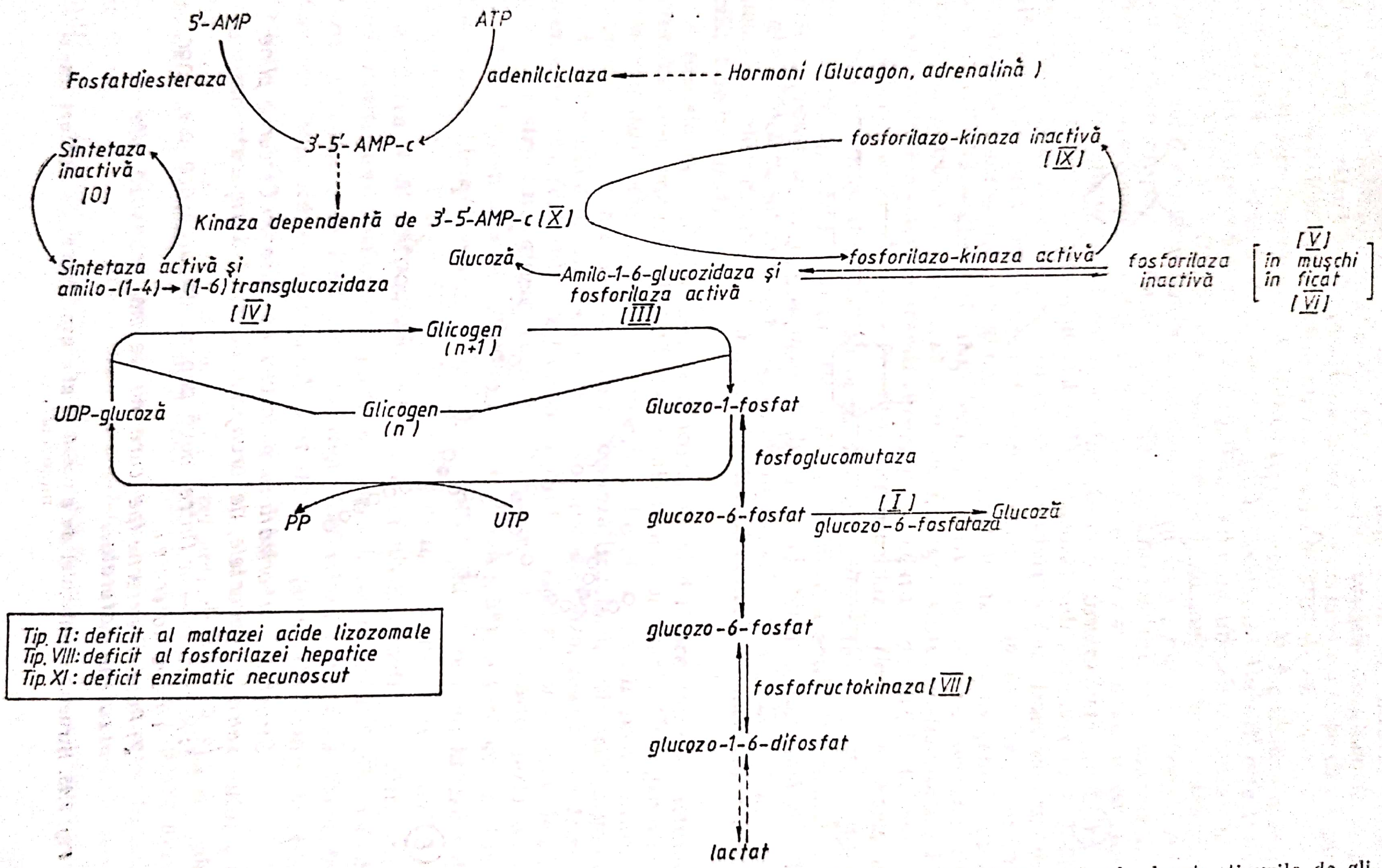
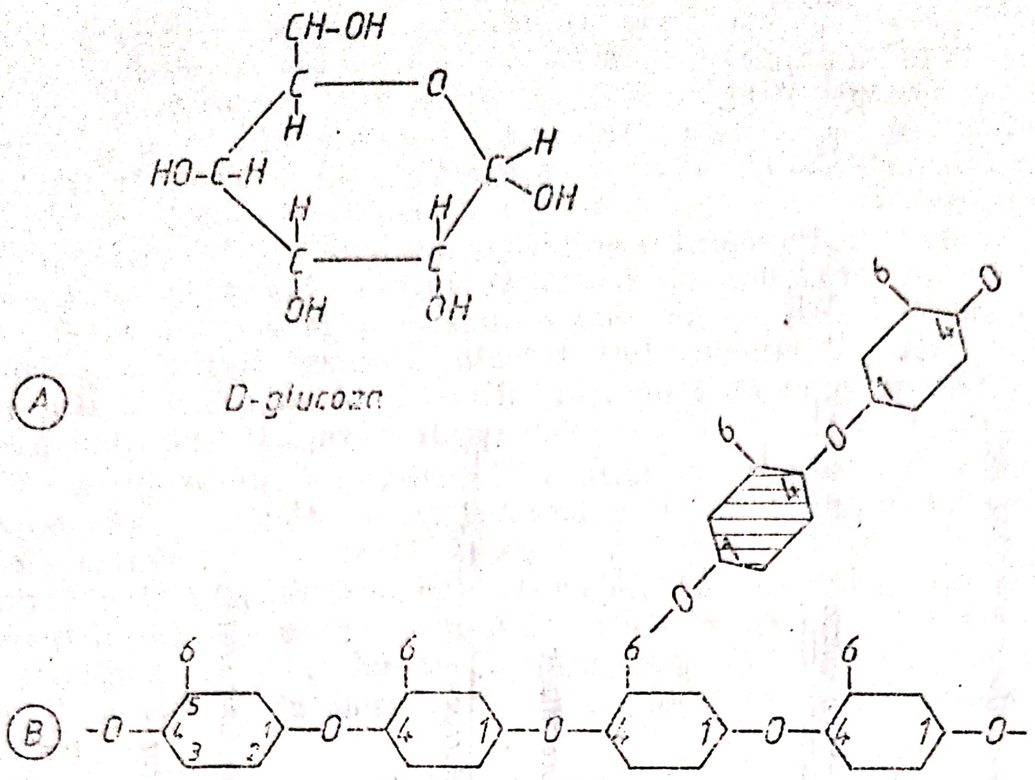
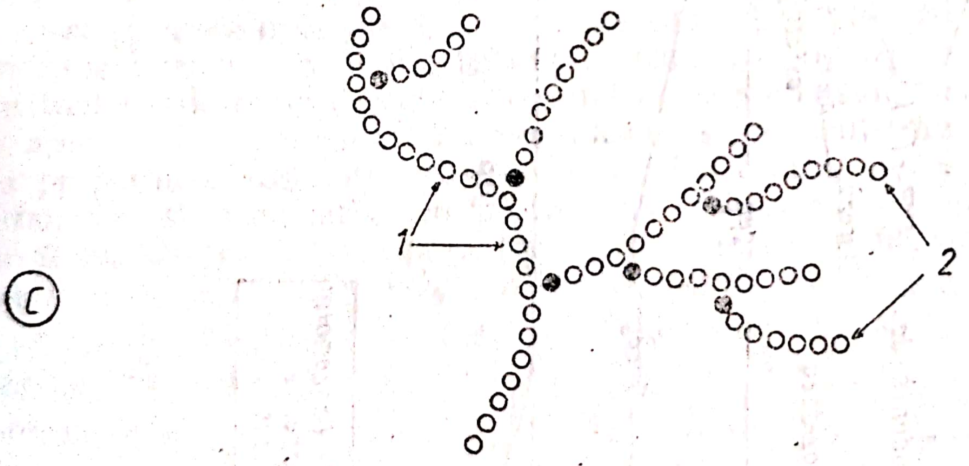

5'-AMP
ATP
Fosfatdiesteraza
adenilciclaza
Hormoni (Glucagon, adrenalină)
3-5'-AMP-c
Sintetaza inactivă [0]
Kinaza dependentă de 3'-5'-AMP-c [X]
fosforilazo-kinaza inactivă [IX]
fosforilazo-kinaza activă
Sintetaza activă și amilo-(1-4)→(1-6) transglucozidaza [IV]
Glucoză
Amilo-1-6-glucozidaza și fosforilaza activă [III]
fosforilaza inactivă
[V] în mușchi
în ficat [VI]
Glicogen (n+1)
UDP-glucoză
Glicogen (n)
Glucozo-1-fosfat
fosfoglucomutaza
PP
UTP
glucozo-6-fosfat
[I] glucozo-6-fosfataza
Glucoză
glucozo-6-fosfat
fosfofructokinaza [VII]
glucozo-1-6-difosfat
lactat
Tip. II: deficit al maltazei acide lizozomale
Tip. VIII: deficit al fosforilazei hepatice
Tip. XI: deficit enzimatic necunoscut

*Fig. 3.44.* Metabolismul glicogenului. Calea de activare a fosforilazei și glicoliza anaerobă (în parantezele drepte, tipurile de glicogenoze corespunzătoare deficitelor enzimatice alăturate).


CH-OH
C
O
H
HO-C-H
C
H
OH
H
H
C
C
OH
OH
A
6
4
1
O
6
4
1
O
O
B
-O-
6
5
4
3
2
1
-O-
6
4
1
-O-
6
4
1
-O-
6
4
1
-O-

D-glucoza

Catena principală a moleculei de glicogen (legături 1-4) și branșarea unei catene laterale prin legătură 1-6.



Structura arborizată a moleculei de glicogen. Cercurile pline semnifică punctele de branșare de tip 1-6, figurate hașurat la punctul B.

1: Ramuri interne (între două puncte de branșare ale unor catene laterale).

2: Ramuri externe (pe care nu se mai branșază alte catene laterale).

**Fig. 3.45.** Structura moleculei de glucoză și glicogen. Tipuri de legături intramoleculare

asamblate între ele prin legături 1—4 (fig. 3.45). Pe această catenă principală, la distanțe cuprinse între 4 și 10 molecule de glucoză, se fixează prin legături 1—6 numeroase catene secundare formate din 7 pînă la 10 molecule de glucoză, unite între ele prin legături 1—4.

Pătrunderea moleculei de glucoză în mușchi este facilitată de insulină. Odată pătrunsă în celula musculară, molecula de glucoză este transformată în glucozo-6-fosfat (G-6-P), sub acțiunea unei hexokinaze și în prezența ATP. G-6-P muscular poate urma 3 căi metabolice : calea pentozelor, ciclul oxidativ Krebs cu sinteză de molecule macroergice de ATP sau stocare sub formă de glicogen. Sinteza glicogenului muscular se face în mai multe etape. Inițial G-6-P este transformat sub acțiunea unei fosfo-gluco-mutaze în glucozo-1-fosfat (G-1-P). Acesta este apoi transformat în uridin-difosfat-glucoză (UDP-glucoză) sub acțiunea unei UTP-pirofosforilaze. Asamblarea moleculelor de glucoză (cu eliberarea uridin-difosfatului) prin legături de tip 1—4, care duc la formarea catenei principale a moleculei de glicogen, este catalizată de glicogen-sintetaza activă (UDPG → glicogen transferază). Activarea acestei enzime din forma sa inactivă are loc sub acțiunea glicogen-sintetazo-fosfatazei. Fixarea catenelor laterale (ramificarea) prin legături de tip 1—6, are loc sub acțiunea amilo-(1—4) → (1—6)-transglucozidazei *(brancher enzyme).*

Sinteza musculară de glicogen din alte substraturi, în afara glucozei (neoglicogeneza), este practic nulă, ca urmare a activității foarte scăzute la acest nivel a fructozo-1-6-difosfatazei. Sinteza hepatică de glicogen diferă de sinteza musculară din mai multe puncte de vedere. Spre deosebire de mușchi, pătrunderea intrahepatocitară se face liber (nefacilitat de insulină).

Reacția de transformare a glucozei în G-6-P are loc sub acțiunea glucokinazei, enzimă diferită de hexokinaza musculară. Glicogen-sintetaza hepatică este activată de insulină. În plus, ficatul poate sintetiza glicogenul și din alte substraturi : galactoză, fructoză, unii acizi organici, acid lactic, glicerol. În ceea ce privește glicogenoliza, aceasta se face în esență pe cale fosforolitică. Detașarea rînd pe rînd a moleculelor de glucoză din structura glicogenului are loc sub acțiunea fosforilazei active („a“). Activarea acesteia din forma sa inactivă („b“) se face sub acțiunea fosforilazo-kinazei, enzimă activată la rîndul său de protein-kinazele dependente de 3′-5′-AMP-c. Fosfatdiesteraza, enzimă care catalizează degradarea 3′-5′-AMP-c, este stimulată la nivel hepatic de către insulină. Inactivarea fosforilazei („a“) are loc sub acțiunea fosforilazo-fosfatazei, conducînd la forma sa inactivă (fosforilaza „b“). Cele două fosforilaze, hepatică și musculară, sînt diferite (spre deosebire de ficat, fosforilaza „b“ musculară este activată de AMP).

Eliberarea moleculelor de glucoză din structura glicogenului (sub forma de G-1-P), sub acțiunea fosforilazei active, are loc succesiv pînă în momentul în care sînt atinse ultimele 3—4 molecule de glucoză înaintea punctelor de ramificare, obținîndu-se astfel o dextrinlimită. În acest moment intervine o altă enzimă, amilo-1-6-glucozidaza (enzimă de deramificare : *debrancher enzyme*), singura activă asupra legăturilor de tip

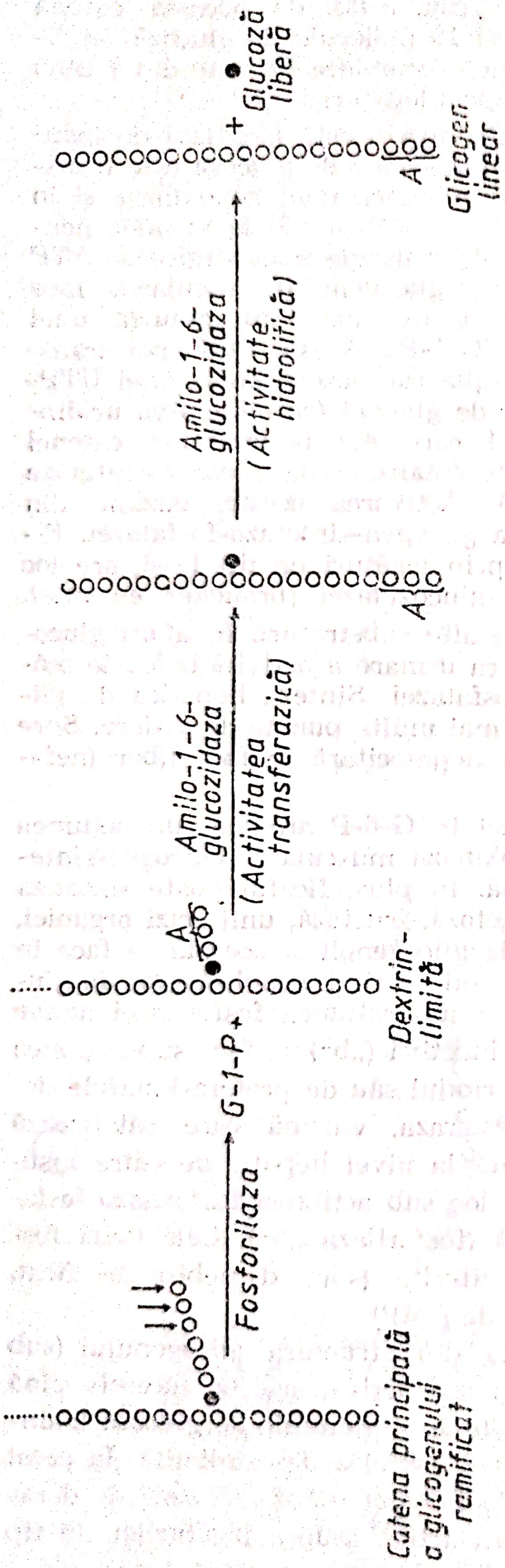

Catena principală a glicogenului ramificat
Fosforilaza
G-1-P +
Dextrin-limită
A
Amilo-1-6-glucozidaza
(Activitatea transferazică)
A
Amilo-1-6-glucozidaza
(Activitate hidrolitică)
A
Glicogen linear
+
Glucoză liberă

*Fig. 3.46.* Locul şi modul de acţiune al fosforilazei şi amilo-1-6-glucozidazei

1—6. Prin acţiunea sa transferazică (fig. 3.46) amilo-1-6-glucozidaza determină transferul ultimelor molecule de glucoză din catena laterală (situate imediat în vecinătatea punctelor de ramificare), pe catena principală a moleculei de glicogen. Ulterior, prin acţiune hidrolitică, amilo-1-6-glucozidaza scindează legătura 1—6 a ultimei molecule de glucoză din catena laterală, eliberînd glucoză liberă (nefosforilată). În acest fel, din glicogenoliză rezultă o moleculă de glucoză liberă pentru 10 molecule de G-1-P, ceea ce explică păstrarea unui anumit debit hepatic de glucoză în cazul deficitului de glucozo-6-fosfatază.

După ruperea legăturii 1—6 de către amilo-1-6-glucozidază, fosforilaza „a“ îşi reia activitatea asupra legăturilor 1—4 din catenele moleculei de glicogen, eliberînd în continuare G-1-P. Acesta este transformat apoi sub acţiunea fosfo-glucomutazei în G-6-P, care poate urma mai multe căi metabolice : eliberarea de glucoză liberă (sub acţiunea glucozo-6-fosfatazei), oxidare pe calea pentozelor (sub acţiunea glucozo-6-fosfat dehidrogenazei) sau glicoliză la piruvat (singura cale activă în muşchi).

O cale diferită de catabolizare a glicogenului este calea hidrolitică, ce are loc sub acţiunea maltazei acide lizozomale (amilo-1-4-glucozidază), enzimă prezentă în toate celulele, avînd activitate optimă la pH = 4 şi care în afara glicogenului acţionează şi asupra oligozaharidelor şi maltozei.

*Date clinice, biochimice şi enzimologice în tipurile cunoscute de glicogenoze congenitale.* Sub numele de glicogenoze congenitale se descriu un număr de deficite enzimatice ereditare ale metabolismului glicogenului, avînd drept consecință anomalii calitative sau cantitative ale stocării sale tisulare, cu expresie clinică și biochimică caracteristică. Întrucît nu în toate tipurile de glicogenoze se realizează o stocare tisulară excesivă de glicogen, noțiunea de boli de tezaurizare a glicogenului *(glycogen storage diseases)* pare mai puțin adecvată (tabelul 3.54).

Analiza datelor actuale de literatură evidențiază faptul că nu există încă un acord unanim al autorilor privind numărul tipurilor și subtipurilor de glicogenoze, precum și deficitelor enzimatice corespondente (cel puțin pentru unele dintre acestea). Explicația rezidă în faptul că acest grup de afecțiuni cuprinde, în afara formelor clasice descrise și recunoscute, numeroase forme încă în studiu, din cadrul cărora sînt desprinse rînd pe rînd, în prezent, noi tipuri și subtipuri distincte pe baza deficitelor enzimatice specifice și particularităților clinice și biochimice (tabelul 3.55).

*Tipurile I—IV* sînt cele clasificate inițial de către Cori. Celelalte tipuri au fost adăugate ulterior, în ordinea cronologică a identificării lor, exceptînd tipul „0" care a fost desemnat astfel pentru a reflecta deficiența sintezei glicogenului (aglicogenoza, boala Lewis).

Diferitele subtipuri descrise traduc diferențele față de tipul de bază, privind manifestările clinice, distribuția tisulară diferită a deficitului enzimatic sau existența unor anomalii funcționale enzimatice *in vivo*, nedemonstrate *in vitro*. Modalitatea de transmitere ereditară este autosomal recesivă pentru toate glicogenozele, exceptînd subtipul IX b, care se transmite X-linkat.

### 3.6.3.1. GLICOGENOZA TIP 0

Aglicogenoza, deficitul de glicogen-sintetază este o boală rarisimă care a fost descrisă de Lewis și colab., în 1963. Deficitul de glicogen-sintetază hepatică (glicogen-sintetaza musculară și eritrocitară este normală) face ca sinteza și stocarea hepatică de glicogen să fie foarte redusă, limitînd prin aceasta capacitatea ficatului de a menține un debit de glucoză liberă adecvat menținerii normale a glicemiei (în special în stare de post prelungit). Incapacitatea de a menține glicemia în limite normale în aceste condiții se explică prin faptul că transaminarea aminoacizilor și neoglucogeneza consecutivă nu este destul de rapidă și cantitativ suficientă. În plus, rata de eliberare musculară de alanină (aminoacid glucoformator) este deficitară. *Tabloul clinic* al bolii este dominat de prezența accidentelor hipoglicemice (crize de apnee, convulsii, somnolență) ce apar scurt timp după naștere, predominant matinal (element evocator ce sugerează originea lor hipoglicemică). Mai rar, debutul accidentelor hipoglicemice are loc tardiv, în momentul trecerii sugarului la un număr mai mic de mese pe zi sau chiar la vîrstă mai mare (într-un caz comunicat debutul a avut loc la vîrsta de 7 ani). Alte manifestări clinice comunicate sînt: dismaturitate, retard statural, retard psihic cu microcefalie (se constituie în evoluție și sînt consecința accidentelor hipoglicemice), facies rotund (similar glicogenozelor tip I și III), uneori hepatomegalie (alți autori consideră, dimpotrivă, absența hepatomegaliei ca un criteriu de

*Tabelul 3.54*

**Niveluri de activitate enzimatică și conținutul de glicogen în tipurile cunoscute de glicogenoze congenitale**
(după G. Hug, 1979)

| *Tipuri de glicogenoze: Țesuturi* | *Glicogen (% din țesutul proaspăt)* | *Fosforilază* | | *Fosforilazo kinaza activă* | *Alfa-glucozidaza acidă (maltaza): μ moli glucoză pe gram/minut* | *Amilo-1-6-glucozidaza* | *Glucozo-6-fosfataza (μmoli fosfat pe gram/min)* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Totală (μ moli fosfat pe gram/min)* | *Activă (μ moli fosfat pe gram/min)* | | | | |
| *Normal* | | | | | | | |
| Ficat | 2,5–6 | 44,3 ± 9,6 | 25,1 ± 6,5 | 100% | 0,258 ± 0,093 | 3 750 ± 490 | 4,7 ± 1,9 |
| Mușchi | 0,1–1,5 | 78,0 ± 21,1 | 47,7 ± 13,2 | 100% | 0,035 ± 0,011 | 7 113 ± 553 | |
| *Tip I* | | | | | | | |
| Ficat | 8,9 | 42 | 23 | Normal | 0,242 | Normal | 0 |
| Mușchi | 0,6 | 59 | 38 | | 0,041 | | |
| *Pseudotip I* | | | | | | | |
| Ficat | 7,4 | 53 | 46 | Normal | 0,261 | Normal | 3,9 |
| Mușchi | 1,1 | 77 | 28 | | 0,037 | | |
| *Tip II a* | | | | | | | |
| Ficat | 8,8 | 47 | 26 | Normal | 0 | Normal | 3,2 |
| Mușchi | 7,5 | 64 | 42 | | 0 | | |
| *Tip II b* | | | | | | | |
| Ficat | 11,5 | 45 | 29 | Normal | 0,026 | Normal | 5,4 |
| Mușchi | 1,6 | 80 | 31 | | 0,0 | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Tip III* | | | | | | | |
| Ficat | 9,3 | 40 | 19 | Normal | 0,210 | 45 | 2,9 |
| Muşchi | 6,0 | 72 | 45 | | 0,030 | 43 | |
| *Tip V* | | | | | | | |
| Ficat | 4,5 | 48 | 26 | Normal | 0,260 | Normal | 3,8 |
| Muşchi | 3,8 | 0 | 0 | Normal sau ↑ | 0,028 | | |
| *Tip VI* | | | | | | | |
| Ficat | 7,6 | 2 | 1,8 | Normal | 0,176 | Normal | 3,4 |
| Muşchi | 0,3 | 61 | 46 | | 0,025 | | |
| *Tip VIII* | | | | | | | |
| Ficat | 12 | 43 | 6 | Normal | 0,312 | Normal | 5,1 |
| Muşchi | 0,4 | 58 | 35 | | 0,040 | | |
| *Tip IX a* | | | | | | | |
| Ficat | 9,9 | 46 | 2,3 | <10% | 0,155 | Normal | 3,7 |
| Muşchi | 0,3 | 70 | 58 | Normal | 0,026 | | |
| *Tip IX b* | | | | | | | |
| Ficat | 10,5 | 44 | 0,8 | < 10% | 0,318 | Normal | 2,6 |
| Muşchi | 1,4 | 100 | 72 | Normal | 0,029 | | |
| *Tip X* | | | | | | | |
| Ficat | 10,5 | 39 | 0,1 | Normal | 0,292 | Normal | 6,8 |
| Muşchi | 2,9 | 54 | 0 | 50% | 0,044 | | |

Tabelul 3.55

**Tipurile, deficitele enzimatice specifice și caracteristicile clinice ale glicogenozelor congenitale (Hug, 1979)**

| *Tip* | *Deficit enzimatic* | *Distribuția tisulară a excesului de glicogen și deficitului enzimatic* | *Manifestări clinice* | *Sinonime ; observații* |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Tip „0" | Glicogen sintetaza | Depleție hepatică a glicogenului.<br>Glicogen – sintetaza hepatică sub 2% din normal | Hipoglicemie „à jeun".<br>Hiperglicemie prelungită postprandială sau după administrare de glucoză.<br>Retard psihic, convulsii hipoglicemice (pot fi evitate prin mese frecvente, bogate în proteine) | *Aglicogenoza* ; diagnosticul și tratamentul dietetic instituit precoce sînt importante pentru prevenirea retardului psihic.<br>Unele dintre cazuri se prezintă ca hipoglicemii cetotice |
| Tip I | Glucozo-6-fosfataza | Ficat, rinichi, intestin. Prezența de glicogen intranuclear în aceste organe nu are valoare de diagnostic. Alimentația continuă prin gavaj (inclusiv noaptea, preferabil cu o pompă cu ritm constant), ameliorează manifestările.<br>Șuntul portocav este riscant și contraindicat.<br>Fenitoina și fenobarbitalul sînt ineficace | Hepatomegalie, rinichi de volum crescut, facies „în lună plină", nanism, dezvoltare psihică normală. Tendință de hipoglicemie, acidoză lactică, hiperlipemie, hiperuricemie, sindrom hemoragic.<br>Administrarea i.v. de galactoză sau fructoză nu conduce la conversia în glucoză (poate antrena acidoză). Epinefrina și glucagonul nu produc hiperglicemie. Catecolamine urinare normale.<br>Prognostic : satisfăcător sau bun | *Boala Von Gierke* ; *glicogenoza hepatorenală.*<br>Miocardul, mușchii striați, leucocitele, fibroblaștii în cultură sînt normale, întrucît în aceste țesuturi glucozo-6-fosfatază lipsește în mod normal |
| Pseudo-tipul I | Activitatea glucozo-6-fosfatazei este normală *in vitro* | Glicogen hepatic în cantitate crescută, în ciuda activității normale a glucozo-6-fosfatazei | Manifestările sînt identice celor din tipul I | Deficit de transport al glucozo-6-fosfatazei la nivelul membranei microsomale |

|  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|
| Tipurile II a și II b | Deficit de maltază acidă lizozomală (amilo-1-4-glucozidaza) și amilo-1-6-glucozidază (enzimă lizozomală de deramificare a glicogenului) | În forma clasică (forma infantilă fatală) glicogenul este stocat în exces în toate organele ca urmare a deficitului enzimatic cu distribuție generalizată.<br>Sînt descrise cazuri cu activitate normală a maltazei acide renale. În contrast cu celulele amniotice în cultură, lichidul amniotic are activitate maltazică normală, chiar dacă fătul prezintă acest tip de boală | La naștere copilul este normal, deși prezintă ușoară cardiomegalie, anomalii ECG, stocare tisulară anormală crescută de glicogen, lizozomi anormali în ficat și tegumente, activitate anormală a maltazei acide. După cîteva luni apar: hipotonie marcată, cardiomegalie severă, moderată hepatomegalie.<br>Dezvoltarea psihică este normală.<br>Evoluție fatală la vîrsta de sugar (tipul II a).<br>Tipul II b corespunde cazurilor descrise la copil și adult, caracterizate prin afectare hepatomusculară și fără cardiomegalie.<br>Răspunsul glicemic la glucagon este normal. Catecolaminele urinare sînt normale | *Boala Pompe*<br>*Glicogenoza generalizată*<br>*Glicogenoza cardiacă*<br>Tipul II a: forma fetală infantilă.<br>Tipul II b: forma tardivă (juvenil adultă)<br>Diagnosticul prenatal este posibil fie prin evidențierea electronomicroscopică a lizozomilor anormali în celulele lichidului amniotic, fie prin demonstrarea deficitului enzimatic în culturile de celule din lichidul amniotic |
| Tip III | Amilo-1-6-glucozidaza (enzima de deramificare a glicogenului) | Ficat, mușchi striați, miocard etc. (în asocieri variate, descrise ca tipuri III A--→III D).<br>Celulele amniotice în cultură prezintă anomalii biochimice cu valoare de diagnostic | Hepatomegalie (moderată pînă la marcată) ± hipotonie (moderată) și cardiomegalie (moderată).<br>Rareori anomalii ECG.<br>Absența acidozei, hipoglicemiei sau hiperlipemiei. Răspunsul glicemic la glucagon este normal postprandial și anormal „à jeun".<br>Dezvoltarea psihică este normală.<br>Rareori insuficiență cardiacă sau hepatică.<br>Catecolamine urinare normale.<br>Prognostic relativ bun | *Dextrinoză-limită*<br>*Boala Cori*<br>*Boala Forbes*<br>*Glicogenoza de deramificare*<br>Diagnosticul prenatal este realizabil prin demonstrarea deficitului enzimatic în culturi de celule amniotice |

*Tadelul 3.55* (continuare)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| Tip IV | Amilo-(1-4)→(1-6)-transglucozidaza (enzime de ramificare a glicogenului) | Generalizată (?)<br>Glicogen (în cantitate scăzută pînă la normal), cu structură anormală asemănătoare amilopectinei (cu mai puține puncte de ramificare) | Hepatomegalie, ciroză ascitogenă, insuficiență hepatică.<br>Dezvoltare psihomotorie normală.<br>Evoluție fatală în prima copilărie | *Amilopectinoza*<br>*Glicogenoza de ramificare*<br>*Boala Andersen*<br>Diagnosticul prenatal este realizabil prin stabilirea activității enzimatice în culturi de celule amniotice |
| Tip V | Miofosforilaza (sistemul de activare al fosforilazei este intact) | Mușchi striați (ficat: normal) | Crampe și hipotonie musculară după efort. Absența hiperlactacidemiei după efort intens.<br>Manifestări asemănătoare celor din tipul VII.<br>Dezvoltarea psihică este normală.<br>Catecolamine urinare normale.<br>La vîrstă mare, mioglobinurie.<br>Prognostic bun | *Sindromul McArdle*<br>Fosforilaza hepatică și din mușchii netezi este normală (în miocard nu a fost cercetată)<br>Diagnosticul prenatal, deși posibil, nu este indicat (evoluție benignă) |
| Tip VI | Fosforilaza hepatică (sistemul de activare este normal) | Ficat (mușchi striați: normali; studiul leucocitar nu satisface necesitățile diagnosticului) | Hepatomegalie marcată. Absența splenomegaliei. Absența hipoglicemiei, acidozei, hiperlipemiei. Absența răspunsului glicemic după adrenalină sau glucagon. Dezvoltare psihică normală.<br>Catecolamine urinare normale.<br>Prognostic bun | Lipsa răspunsului hiperglicemic după glucagon distinge tipul VI de tipul IX. În tipul IX răspunsul la glucagon este normal<br>Diagnosticul prenatal nu se poate face și nici nu pare necesar |
| Tip VII | Fosfofructokinaza | Mușchii scheletici, eritrocite (alte țesuturi nu au fost examinate).<br>Afectarea eventuală a celulelor amniotice nu este precizată (diagnosticul prenatal nu este însă necesar: prognostic bun) | Manifestări identice celor din tipul V: crampe musculare și hipotonie după efort. Absența creșterii lactatemiei după efort intens.<br>Dezvoltare psihică normală.<br>Prognostic bun | Reducerea activității fosfofructokinazei este marcată în mușchii scheletici și moderată în eritrocite.<br>Limitarea capacității de efort este minimă |
| Tip VIII | Fosforilaza hepatică este cantitativ normală, dar în cea mai mare parte inactivă (deficit al sistemului de activare) | Ficat și creier.<br>Mușchii scheletici sînt normali.<br>Glicogen cerebral crescut. Microscopia electrono-optică evidențiază glicogenul cerebral în particulele alfa ale axonilor și sinapselor | Hepatomegalie, ataxie, nistagmus.<br>În evoluție sindrom spastic, decerebrare, exitus.<br>Catecolaminele urinare (adrenalină, noradrenalină) sînt crescute în faza acută a bolii (normale în faza staționară, tardivă) | Afectarea neurodegenerativă progresivă domină tabloul clinic |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Tip IX a și IX b | Deficit al fosforilazokinazei hepatice. Fosforilaza este cantitativ normală, dar inactivă ca urmare a absenței fosforilazokinazei | Ficat.<br>Mușchii scheletici sînt biochimic și microscopic normali. Examinarea leucocitelor nu satisface necesitățile diagnosticului.<br>În unele cazuri tiroxina induce fosforilazo-kinaza hepatică | Hepatomegalie marcată, fără splenomegalie. Absența hipoglicemiei și acidozei. Catecolamine urinare normale. Răspuns normal la glucagon și epinefrină.<br>Prognostic bun (hepatomegalia „benignă") poate dispare la vîrsta de adult tînăr) | Fosforilaza hepatică poate fi activată *in vitro* prin adaos de fosforilazo-kinază. Răspunsul normal la glucagon permite distincția față de tipul VI.<br>Transmisia este recesiv autosomală pentru tipul IX-a și X-linkată pentru tipul IX-b.<br>Diagnosticul prenatal nu este nici posibil, nici necesar |
| Tip X | Kinaza dependentă de 3′-5′-AMP-c este inactivă în mușchi și probabil în ficat. Conținutul total al fosforilazei hepatice și musculare este normal, dar enzima este în totalitate inactivă. Activitatea fosforilazo-kinazei atinge 50% din normal, posibil ca urmare a lipsei activității kinazei dependente de 3′-5′-AMP-c | Ficat și mușchi (alte organe nu au fost studiate) | Hepatomegalie marcată. În rest, stare de aparentă sănătate (mialgii recurente patogene după cîțiva ani).<br>Absența cardiomegaliei și hipoglicemiei.<br>Absența răspunsului glicemic după glucagon. Capacitate de efort conservată | Activarea *in vitro* a fosforilazei se obține cu adaos de fosforilazo-kinază activă sau cu fosforilazo-kinază inactivă, însă în prezența kinazei 3′-5′-AMP-c-dependentă cu activitate normală |
| Tip XI | Toate enzimele studiate pînă în prezent sînt normale:<br>— kinaza AMP-c dependentă;<br>— fosforilazo-kinaza;<br>— fosforilaza;<br>— glucozo-6-fosfataza;<br>— amilo-(1-4)→(1-6)-transglucozidaza;<br>— amilo-1-6-glucozidaza | Ficat sau ficat și rinichi (mușchii nu sînt de obicei afectați) | Nanism. Rahitism vitamino-D-rezistent (sensibil la doze mari de vitamina D și administrare orală de fosfat).<br>Tendință la acidoză.<br>Hiperlipemie, aminoacidurie generalizată, glucozurie, galactozurie, fosfaturie. Volum renal normal.<br>Absența răspunsului glicemic la glucagon și adrenalină.<br>Eliminarea urinară de 3′-5′-$AMP_c$ este marcat crescută după administrarea de glucagon | Tipul XI ar putea eventual să includă deficite enzimatice diferite, din cadrul metabolismului glicogenului |

diagnostic). Tabloul biologic se caracterizează prin hipoglicemie *à jeun* (frecvent matinală, înaintea primei mese a zilei), însoțită de cetoză (tabloul este similar celui din „hipoglicemia cetotică").

După postul prelungit peste 12 ore se constată următoarele :

a) hipoglicemia cu cetoză se însoțește de acidoză metabolică cu lactacidemie însă normală și alaninemie scăzută ;

b) administrarea de glucagon (0,03 mg/kg i.m.) nu crește glicemia (dovada faptului că rezervele hepatice de glicogen, oricum reduse, sînt în acest moment epuizate) ;

c) încărcarea orală cu galactoză (1 g/kg) restabilește glicemia normală, face să dispară cetoza, în timp ce lactacidemia crește ;

d) încărcarea cu alanină *per os* (500 mg/kg) normalizează glicemia și crește lactacidemia.

După administrarea unei mese sau administrarea de hidrocarbonate, aspectul biologic se modifică după cum urmează :

a) glicemia crește anormal (urmare a imposibilității de utilizare în sinteza de glicogen), însoțindu-se de glicozurie și hiperlactacidemie ;

b) administrarea de glucagon la 3 ore după masă, produce de această dată un răspuns glicemic normal (pe seama micilor cantități de glicogen hepatic existente), cu scăderea lactacidemiei și alaninemiei. Acest profil biologic permite localizarea deficitului enzimatic la nivelul glicogen-sintetazei, confirmarea diagnosticului obținîndu-se prin puncție biopsie hepatică, care evidențiază depleția rezervelor de glicogen (micile cantități de glicogen existente sînt sintetizate pe seama fosforilazei și amilo-(1—4) → (1—6)-transglucozidazei — așa cum s-a demonstrat *in vitro* — structura glicogenului fiind normală). Activitatea enzimatică a glicogen-sintetazei pe fragmentul de ficat este practic nulă, în raport cu martorii normali. Deficitul interesează enzima în sine și nu sistemul său de activare, care este intact.

În plus, puncția biopsie hepatică evidențiază încărcarea grasă variabilă.

În cadrul *diagnosticului diferențial* se impune discutarea altor cauze de convulsii, precum și a formelor de hipoglicemie (în special cauzele de hipoglicemie cu cetoză ; se admite dealtfel că cel puțin un număr dintre cazurile etichetate ca hipoglicemii cetotice ar putea corespunde unor glicogenoze tip „0").

*Măsurile terapeutice* cuprind : perfuzia de soluții glucozate pentru corectarea hipoglicemiei, administrarea mai multor mese pe zi (la intervale de 3—4 ore) cu conținut bogat în proteine (în scopul menținerii neoglucogenezei la niveluri maxime) și în hidrocarbonate, ambele vizînd menținerea glicemiei în limite normale. Întrucît în mod caracteristic aportul de hidrocarbonate crește lactacidemia, unii autori recomandă un aport crescut exclusiv proteic, cu reducerea hidrocarbonatelor în alimentație. Administrarea de ACTH pare utilă în experiența unor autori, prin stimularea enzimelor incriminate în neoglucogeneză. Evoluția la distanță a bolii este încă puțin cunoscută, însă prognosticul pare mai puțin grav decît s-a apreciat inițial (se cunosc cazuri în care manifestările bolii au retrocedat spontan, deși riscul sechelelor neurologice ale accidentelor hipoglicemice rămîne considerabil).

### 3.6.3.2. GLICOGENOZA TIP I (BOALA VON GIERKE; GLICOGENOZA HEPATORENALĂ)

Este prima dintre glicogenozele descrise (Cori, 1952) și reprezintă 25% din toate formele întîlnite în practică. Deficitul enzimatic interesează glucozo-6-fosfataza și poate fi demonstrat în ficat, rinichi și mucoasa intestinală (în mușchi enzima este practic inexistentă și în condiții normale, astfel încît deficitul său nu determină afectarea musculară). Blocul enzimatic face ca eliberarea de glucoză liberă din glicogen să fie minimă, întrucît este împiedicată transformarea glucozo-6-fosfatului în glucoză. În egală măsură este împiedicată sinteza de glucoză din alte substrate (neoglucogeneza) : fructoză, alanină, lactat, glicerol ș.a. O minimă producție de glucoză liberă (insuficientă însă pentru a menține glicemia în limite normale) are totuși loc pe seama enzimei de deramificare a glicogenului (amilo-1-6-glucozidaza), precum și a maltazei acide (calea hidrolitică de degradare a glicogenului). Sinteza și stocarea de glicogen este însă crescută (tabelul 3.54), interesînd ficatul, rinichiul, mucoasa intestinală și aceasta prin două mecanisme diferite. Hipoglicemia persistentă stimulează secreția de glucocorticoizi, care la rîndul lor activează neoglucogeneza. Cum însă producția de glucoză liberă este blocată, neoglucogeneza conduce la sinteza și acumularea de glicogen. Pe de altă parte, atît ciclul pentozelor cît și glicoliza nu pot urma calea catabolică a glucozo-6-fosfatului, glicogenul acumulîndu-se *în amonte*. Debutul bolii poate avea loc în perioada neonatală prin convulsii (hipoglicemice) și detresă respiratorie (hiperpnee acidotică, aparent *sine materia*). Biologic se confirmă hipoglicemia cu acidoză lactică și cetoză. Destul de frecvent însă, ca urmare a menținerii unei glicemii satisfăcătoare printr-un număr de mese crescut pe zi, debutul întîrzie cîteva luni sau chiar cîțiva ani (cazuri diagnosticate în prima copilărie).

Tabloul cilinc al bolii bine constituite se traduce prin hepatomegalie de consistență crescută (suprafață netedă), uneori atingînd creasta iliacă, retard staturoponderal, obezitate facială și tronculară (aspect de păpușă al faciesului, aspect rotund „în lună plină“, cu obrajii mari, uneori roșii sau cu ectazii vasculare vizibile la acest nivel). Icterul, splenomegalia și ascita lipsesc. Grăsimea acumulată subcutanat în exces se distribuie ca în sindromul adipozo-genital (regiunea abdominală, pubiană). Hepatomegalia voluminoasă, care la copil domină tabloul clinic, la adult devine mai puțin impresionantă, putînd fi ușor neglijată. Palparea rinichilor este importantă, evidențiind rinichi măriți de volum (confirmare radiologică), ceea ce permite clinic distincția față de glicogenoza tip II, în care rinichii au volum normal. Musculatura este în general redusă, membrele părînd subțiri în raport cu trunchiul. Hipotonia musculară, fatigabilitatea și parezele musculare (legate de hipoglicemie), alături de mărirea de volum a abdomenului, explică apariția tulburărilor de statică și mers (lent, greoi, oscilant : aspect de „mers de rață“). Caracterele sexuale secundare și pubertatea apar tardiv. Dezvoltarea psihică a bolnavului este corespunzătoare vîrstei cronologice, fără a se exclude însă posibilitatea retardului psihic, ca urmare a accidentelor hipoglicemice. Accidentele hipoglicemice sînt frecvente, au evoluție recidivantă, sînt precipitate de perioadele de foame și se traduc prin stare de rău, cu transpirații, convulsii, comă. Infecțiile (respiratorii, urinare, digestive) sînt comune. Manifestările hemoragice (mai frecvent epistaxis, rar hematoame) sînt legate de trombocitopatia secundară deficitului plachetar de glucozo-6-fosfatază (timp de sîngerare prelungit, anomalii secundare ale tromboplastinoformării) și se însoțesc uneori de hiperplachetoză.

La sugar se constată frecvent hiperpnee postprandială legată de acidoza lactică. Biologic se constată hipoglicemie (care la 3—4 ore după masă scade la 0,40 g/l), în general bine tolerată clinic (uneori la valori de 0,10 g/l comportamentul clinic rămîne normal), însoțită de hiperlactacidemie marcată (150 mg/100 ml), piruvicemie crescută, hiperlipemie (fosfolipide, colesterol, acizi grași liberi), hiperuricemie (la adult determină gută), creșterea ureei sanguine ca și a transaminazelor și aldolazei. Hiperuricemia se datorește eliminării renale insuficiente (acidul uric intră în competiție cu lactatul și corpii cetonici pentru eliminarea renală). Cetoza (cetonemia cu cetonurie) se datorește lipolizei exagerate (urmare a stimulării mecanismelor hormonale prin hipoglicemie) și cetogenezei hepatice crescute. Glicogenoza tip I reprezintă una din puținele cauze de cetonurie în perioada neonatală (cetoacidoza poate fi declanșată de foame, infecții, *stress*-uri diferite). Administrarea de galactoză sau fructoză determină hiperlactacidemie, fără a crește glicemia (aceste substanțe sînt preluate rapid din sînge și utilizate în sinteza de glicogen, fără a putea fi utilizate în neoglucogeneză). Proba hiperglicemiei provocate dă rezultate fie normale, fie de tip diabetic. În plus, administrarea de fructoză poate agrava hipoglicemia prin creșterea concentrațiilor serice de insulină (în practică testele de toleranță la galactoză și fructoză trebuie evitate întrucît determină acidoză severă). Răspunsul glicemic la glucagon și adrenalină rămîne negativ, în timp ce lactacidemia crește (testul de toleranță la glucagon permite distincția față de glicogenoza tip III, în care administrarea la două ore după masă antrenează un răspuns glicemic normal). Proba de încărcare cu glicerol poate fi de asemenea utilă, evidențiind dispariția sa rapidă din sînge (semiviață scurtă), ca urmare a preluării sale hepatice în sinteza de glicogen. Cum însă glicogenoliza este blocată, glicemia rămîne nemodificată după administrarea de glicerol (lactacidemia în acest caz nu crește). Excepțional se constată o tubulopatie cronică, sugerînd un sindrom De Toni-Debré-Fanconi. Diagnosticul pozitiv, sugerat de datele clinice și susținut de anomaliile biologice, se confirmă prin puncție biopsie hepatică (fig. 3.47, 3.48, 3.49). Aceasta evidențiază deficitul enzimatic (glucozo-6-fosfatază), conținutul crescut de glicogen atingînd sau depășind 10% din greutatea ficatului proaspăt (glicogenul are însă structură chimică normală), precum și încărcare grasă hepatică (4—8% din greutate). Stocarea de glicogen poate fi evidențiată ușor și în fragmentul prelevat prin biopsie intestinală. Heterozigoții pot fi diagnosticați prin studiul activității enzimatice care înregistrează niveluri de activitate de 50% din normal. Diagnosticul pre-

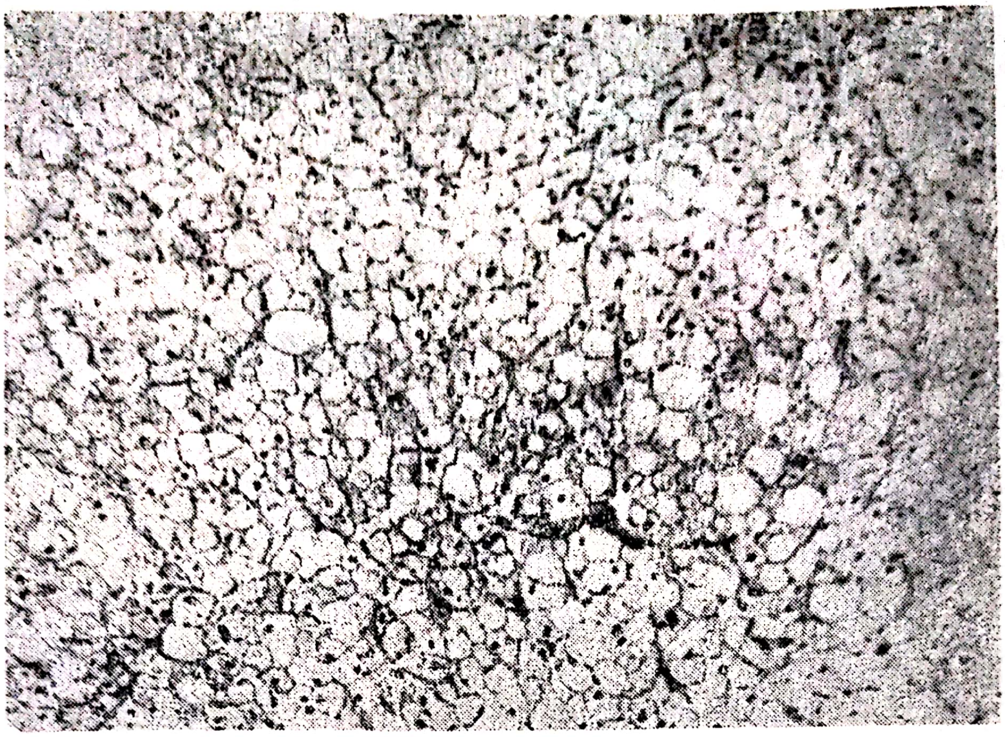


*Fig. 3.47.* Glicogenoză tip I. Structura țesutului hepatic este nemodificată. Celulele hepatice sînt mărite și clare (celule de tip vegetal). Localizat se văd vacuole mari, clare (lipide). La colorația cu carmin Best se evidențiază depozite de glicogen în celulele hepatice. Absența fibrozei.

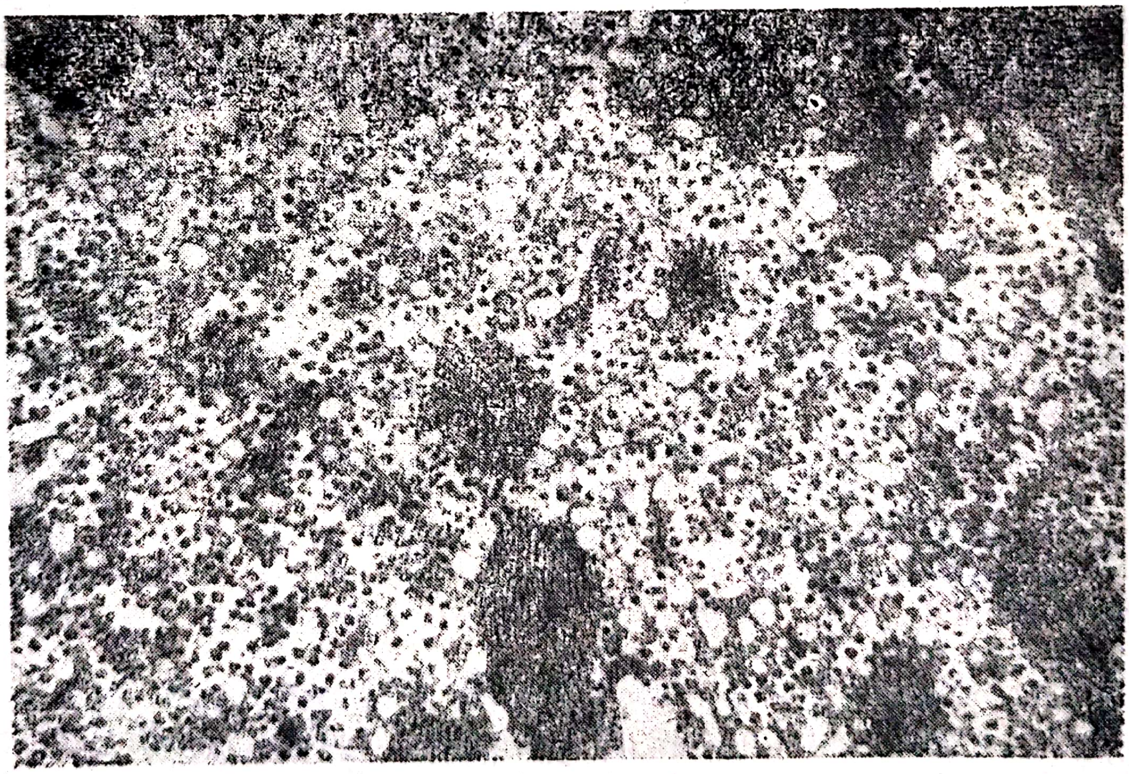


*Fig. 3.48.* Glicogenoză tip I. Ficat. Glicogenul invadează toată citoplasma celulei hepatice.

natal prin amniocenteză nu este realizabil în acest tip de glicogenoză, glucozo-6-fosfataza fiind absentă în mod normal în celulele amniotice, fibroblaștii cutanați ca dealfel și în leucocite. Diagnosticul diferențial trebuie să pună în discuție alte cauze de hipoglicemie și hepatomegalie (asocierea rămîne însă sugestivă pentru o glicogenoză). Diferențierea față de glicogenoza tip III se face prin examen clinic (rinichi mari), test de toleranță la glucagon (vezi anterior) și evidențierea deficitului enzimatic specific.

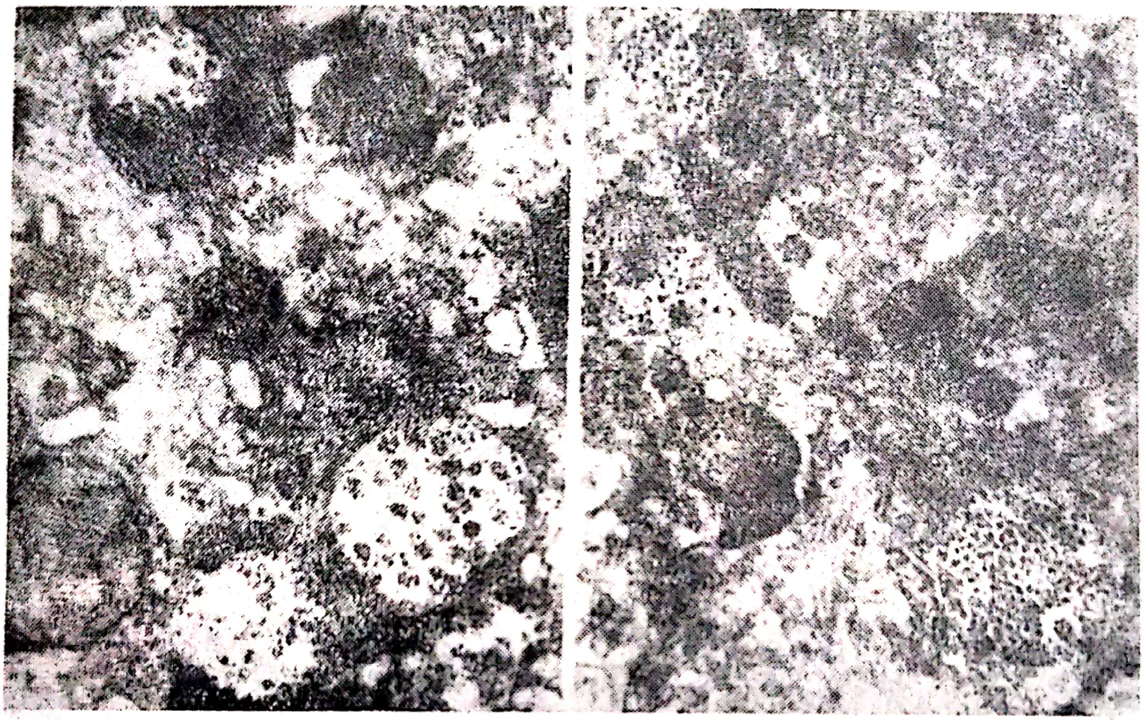


*Fig. 3.49.* Glicogenoză tip I. Ficat. Particulele de glicogen sînt grupate în grămezi limitate de o membrană, probabil în lizozomi (după V. Courtecuise).

*Evoluția* bolii este potențial fatală în primii ani de viață (accidente hipoglicemice, acidocetoză, infecții greu de stăpînit, hemoragii severe după extracții dentare sau alte intervenții minime). Dintre complicațiile tardive ale bolii se pot menționa sechelele neurologice ale accidentelor hipoglicemice, riscul crescut pentru dezvoltarea unui hepatocarcinom, guta tofacee, nefropatia uratică, hipertensiunea arterială (urmare a hipercorticismului secundar ± nefropatiei), cu sau fără miocardopatie ischemică prin insuficiență coronariană. Riscul accidentelor hipoglicemice legate de foame, precum și episoadelor grave de acidocetoză declanșate de infecție, rămîne indefinit. Prognosticul bolii este greu de apreciat, fiind diferit de la caz la caz, supraviețuirile putînd atinge în unele cazuri pînă la 40 de ani sau mai mult.

*Tratamentul* cuprinde măsuri adresate episoadelor acute hipoglicemice sau acidocetozice, alături de tratamentul de fond al bolii care rămîne în esență dietetic și tratamentul sau profilaxia unor complicații specifice. Corecția hipoglicemiei se obține cu seruri glucozate în perfuzie. Tamponarea acidozei metabolice face necesară administrarea de soluții bicarbonatate în cantități dependente de „excesul de baze". Tratamentul de fond al bolii constă în asigurarea unui aport oral crescut de hidrocarbonate (60% din valoarea calorică a dietei), sub formă de glucoză sau polimeri ai acesteia (dextrin-maltoză, amidon), care — consecutiv digestiei — conduc la glucoză. Mesele vor fi spațiate la cel mult 3—4 ore (copil mare). Se recomandă în special la sugar și copilul mic alimentația continuă 24 de ore din 24, fie pe tub nazogastric, fie prin gastrostomă, preferabil cu o pompă de perfuzie cu ritm constant. Sursele de galactoză și fructoză trebuie evitate, întrucît acestea sînt convertite preferențial în glicogen, care este stocat excesiv ca urmare a imposibilității utilizării sale. Aportul proteic trebuie să fie normal (15% sau 2,3—3 g/kg/zi). Aportul lipidic va fi restrîns la 25% din valoarea calorică a dietei. Excesul caloric al dietei zilnice nu este recomandat, întrucît antrenează dezechilibre metabolice și nu corectează retardul staturoponderal.

Sub tratament dietetic corect condus, care trebuie să țină seama de imperativul că glicemia este strict dependentă de aportul exogen continuu, hepatomegalia și semnele de hipercorticism diminuă, creșterea staturoponderală se reia parțial, iar anomaliile biologice se normalizează, obținîndu-se stabilizarea evolutivă a bolii. Infecțiile intercurente vor fi tratate energic întrucît precipită episoade acute de acidocetoză ce amenință imediat prognosticul vital. Sindromul hemoragic necesită tratament specific (concentrate plachetare sau sînge proaspăt) în special în cazurile severe condiționate de intervenții chirurgicale, inclusiv practicarea de biopsii în scop de diagnostic (hepatică, intestinală).

Pe măsura înaintării în vîrstă boala este în general mai bine tolerată, însă hiperuricemia și complicațiile legate de aceasta pot face necesară administrarea de allopurinol.

Rezultatele practicării șuntului portocav, în scopul deversării directe a sîngelui portal bogat în glucoză în circulația sistemică, sînt diferit apreciate (bune în experiența unor autori, după alții însă nu există avantaje concludente), în majoritatea cazurilor fiind vorba de închiderea spontană a anastomozei sau constituirea cirozei hepatice cu encefalopatie portosistemică. Alte modalități de tratament încercate (glucocorticoizi, tiroxină, androgeni, fenobarbital, fenitoină, glucagon, diazoxid, adrenalină) nu au condus la rezultate satisfăcătoare.

### 3.6.3.3. GLICOGENOZA PSEUDO-TIP I

Este o variantă a tipului I cu tablou clinicobiologic identic, distinct însă prin activitatea normală a glucozo-6-fosfatazei, deficitul interesînd transportul enzimei la nivelul membranei microzomale din hepatocit.

### 3.6.3.4. GLICOGENOZA TIP II (GLICOGENOZA GENERALIZATĂ)

Reprezintă 25% din toate glicogenozele. Se admite că boala este urmarea deficitului de maltază acidă lizozomală (alfa-1-4-glucozidaza acidă) și deficitul enzimei lizozomale de deramificare a glicogenului (alfa-1-6-

glucozidaza acidă), ambele enzime fiind în mod normal cuplate pe calea hidrolitică de degradare a glicogenului. Boala este singura din grupul glicogenozelor în care deficitul enzimatic este situat la nivel lizozomal. Unele dintre particularitățile bolii (în special histopatologice) rămîn însă nesatisfăcător explicate prin deficitul enzimatic în sine, fiind posibile alte anomalii asociate.

Se cunosc cel puțin două variante ale glicogenozei tip II și anume : tipul II a (boala Pompe, forma clasică de glicogenoză generalizată, forma infantilă cu evoluție fatală, dominată clinic de afectarea cardiacă, hepatică și musculară) și tipul II b (forma tardivă, juvenilă, descrisă și la adult, dominată de manifestările musculare și afectarea hepatică, însă fără cardiomegalie). În descrierile clasice ale glicogenozei tip II mai este cuprinsă de asemenea o a treia formă : boala Gunther, cu debut în primele luni de viață, tradusă prin hipotonie generalizată și intensă, hepatomegalie, macroglosie și minimă afectare cardiacă, fără cardiomegalie și cu evoluție fatală în primii 2 ani de viață prin insuficiență cardiorespiratorie (inclusă în prezent în tipul II b).

#### 3.6.3.4.1. TIPUL II A (BOALA POMPE)

Reprezintă forma cea mai frecventă în cadrul glicogenozei tip II. Deficitul enzimatic este generalizat, cu rare excepții în care activitatea enzimatică renală a fost găsită normală. Elementul histopatologic caracteristic, descris inițial de Putschar, constă în prezența de „lizozomi anormali“ (ficat, tegumente etc.), voluminoși, încărcați cu granule de glicogen, predominant pe versantul intern al membranei acestora, rezultînd din fuziunea lizozomului primar cu vacuolele de autofagie. În condițiile deficitului enzimatic lizozomul secundar astfel constituit se încarcă cu glicogen, care nu poate fi degradat. Supraincărcarea glicogenică lizozomală interesează toate țesuturile (ficat, mușchi, cord, tegumente, corn anterior medular etc.) și poate fi evidențiată atît în microscopie optică, cît și în cea electronooptică. Supraîncărcarea interesează în plus și mucopolizaharidele, ca urmare a aceluiași deficit enzimatic. Acumularea de glicogen (cord, mușchi striat) are însă loc, după unele observații, și intracitoplasmatic, deși totalitatea enzimelor de degradare a glicogenului de la acest nivel sînt normale, fapt încă insuficient explicat în prezent. De altfel, nu s-a putut stabili nici o relație cauzală directă între gradul acumulării tisulare de glicogen și gravitatea bolii (la grade egale de încărcare glicogenică, unele cazuri se caracterizează printr-o toleranță temporar bună a bolii, în timp ce altele, dimpotrivă, evoluează foarte grav).

La naștere, copilul poate fi normal sau prezintă hipotonie și dificultăți de supt. Boala poate rămîne asimptomatică în primele 2—3 luni de viață, după care curba ponderală devine staționară sau regresivă, apar dificultăți de alimentație, ca urmare a dispneei de efort, cianoză, iritabilitate crescută, hipotonie marcată, dispariția reflexelor, incoordonare a reflexelor faringiene (risc de pneumonie de aspirație), sialoree, cardiomegalie progresivă (fig. 3.50). În mod tipic, ficatul rămîne doar moderat mărit de volum. Gura copilului este menţinută deschisă cu protruzia limbii, nu atît ca urmare a macroglosiei, cît datorită dispneei, în timp ce faciesul copilului exprimă o stare de „alertă“, totul realizînd un aspect destul de caracteristic pentru boală. Apariţia complicaţiilor pulmonare este caracteristică ; se datoreşte aspiraţiilor intrabronşice (salivă, alimente, conţinut de vărsătură) şi atelectaziilor legate de compresia bronşică prin cardiomegalia voluminoasă, radiologic evidenţiindu-se prezenţa de infiltrate pulmonare cu evoluţie trenantă.

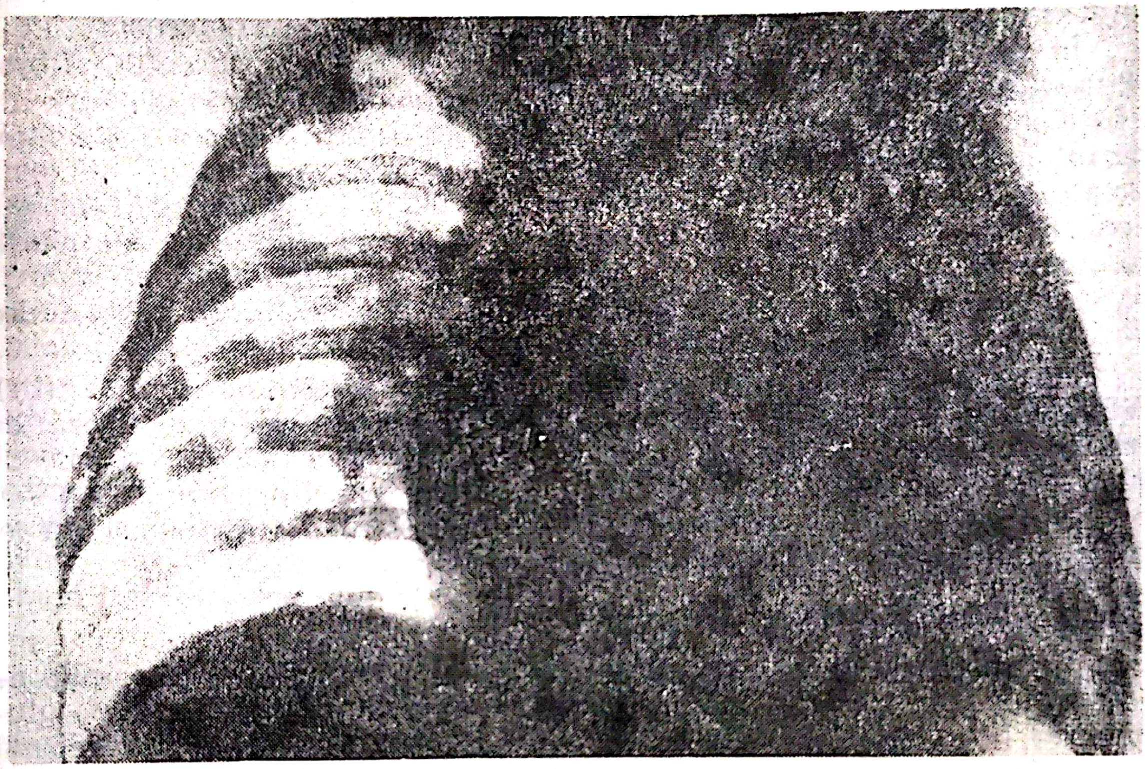


*Fig. 3.50.* Glicogenoză cardiacă (sindrom Pompe). Radiografie cardiopulmonară. Cardiomegalie (cord considerabil mărit, atingînd peretele toracic stîng).

Anomaliile ECG se constituie în evoluţie şi se traduc prin interval P—R scurt, complexe QRS largi şi ample, unde T adînci şi inversate, semne de suprasolicitare ventriculară stîngă.

În ultima parte a evoluţiei, sugarul este malnutrit, cu mişcări spontane minime şi rare, macroglosie evidentă, hipotonie musculară marcată (copil flasc), mase musculare hipotrofice (deşi muşchii rămîn fermi la palpare), cardiomegalie importantă şi zgomote cardiace slab perceptibile, uneori cu ritm de galop. Evoluţia este fatală în primii 2 ani de viaţă prin insuficienţă respiratorie. Explorările biologice uzuale nu evidenţiază nici una din anomaliile metabolismului hidrocarbonatelor, spre deosebire de celelalte glicogenoze. Testele cu glucagon şi adrenalină evidenţiază capacitatea normală de mobilizare a glicogenului situat intracitoplasmatic. Dacă însă are loc depleţia rezervelor citoplasmatice de glicogen (ex. : aport insuficient), răspunsul glicemic la glucagon devine negativ. Unele experimente evidenţiază posibilitatea mobilizării glicogenului intralizozomal, cu extracte enzimatice de degradare a glicogenului de proveniență fungică, deși normalizarea aspectului ultrastructural hepatic nu a antrenat ameliorarea clinică a bolii.

*Diagnosticul* este ușor sugerat de tabloul clinic (asocierea sindromului hipoton cu cardiomegalie atît de voluminoasă este extrem de rar realizată în alte împrejurări). Explorările biologice uzuale ale metabolismului glucidic nu au valoare de diagnostic. Confirmarea se obține prin biopsie musculară sau hepatică, eventual completată prin studiul leucocitelor și fibroblaștilor în cultură. Se constată supraîncărcarea glicogenică generalizată, cu prezența de „lizozomi anormali", studiul activității enzimatice evidențiind deficitul specific, cu toate celelalte sisteme enzimatice normale.

În cadrul *diagnosticului diferențial* vor fi puse în discuție: fibroelastoza endomiocardică, miocardita acută, anomaliile de implantare ale arterelor coronare, calcificările coronariene, hipertrofia idiopatică a miocardului, trunchiul arterial comun, boala Werdnig-Hoffmann (și toate cauzele de sindrom hipoton la sugar), trisomia 21, mixedemul. Diagnosticul heterozigoților se face prin studiul enzimatic, pe culturi de fibroblaști cutanați. Diagnosticul prenatal al bolii se face prin amniocenteză, cu evidențierea electronomicroscopică a lizozomilor anormali în celulele amniotice sau prin studiul activității enzimatice pe culturi de celule.

*Tratamentul* bolii este simptomatic (nu există tratament specific). Diferitele încercări terapeutice (tratament dietetic, alfa-glucozidază de origine fungică, alfa-amilază umană) nu au dat rezultate. Încercările de permeabilizare a membranei lizozomale cu doze mari de vitamina A sau respirație în presiune supraatmosferică (hiperbară) de asemenea nu au dat rezultate.

#### 3.6.3.4.2. TIPUL II B

Frecvența acestui tip de glicogenoză este mai mică în comparație cu tipul II A, care afectează 1 din 400 000 născuți vii. Deficitul de alfa-glucozidază lizozomală este generalizat, însă explică în măsură insuficientă unele dintre aspectele bolii. Debutul bolii poate avea loc la vîrsta de 2—3 ani (cel mai frecvent), alteori mai tîrziu, sau dimpotrivă, în primele luni de viață (maladie Gunther).

*Tabloul clinic* al bolii constituite se aseamănă aceluia din distrofia musculară pseudohipertrofică Duchènne (forma pseudomiopatică de glicogenoză). Anamneza evidențiază întîrzierea dezvoltării motorii și apariția inițială a tulburărilor de mers. Hepatomegalia este inconstantă și apare tardiv. Cardiomegalia și anomaliile ECG lipsesc. Unele dintre cazurile cunoscute sînt compatibile cu o durată de viață normală, însă cu limitarea marcată a capacității musculare de efort, ce obligă la un mod de viață sedentar. Alte cazuri au evoluție fatală în a 3-a sau a 4-a decadă a vieții, prin insuficiență respiratorie legată de afectarea musculară.

*Diagnosticul* se confirmă prin evidențierea „lizozomilor anormali" în fragmentul de biopsie cutanată și prezența supraîncărcării glicogenice care interesează toate țesuturile cu excepția miocardului, deși deficitul enzimatic în alfa-glucozidază este generalizat, inclusiv miocardic. În mușchii striați, acumularea de glicogen pare a începe în sarcoplasmă și nu în lizozomi, fapt greu de explicat prin deficitul de alfa-glucozidază lizozomală, deși nici o altă ipoteză nu a fost încă elaborată. În microscopia optică miocardul are aspect normal, în timp ce studiile electronomicroscopice evidențiază în unele cazuri lizozomi anormali, însă cu prezența de glicogen citoplasmatic în cantitate normală. Confirmarea diagnosticului se face enzimologic (explorările biochimice sînt negative). Diagnosticul heterogizoților este de asemenea posibil prin studiul activității enzimatice. Diagnosticul diferențial se face cu alte miopatii, mai ales cu distrofia musculară Duchènne. Boala nu are tratament specific.

### 3.6.3.5. GLICOGENOZA TIP III (GLICOGENOZA HEPATOMUSCULARĂ, LIMIT-DEXTRINOZA, BOALA CORI, BOALA FORBES)

Ca frecvență boala reprezintă 30% din toate glicogenozele. Deficitul enzimatic interesează amilo-1-6-glucozidaza (alfa-1-6-glucozidaza, enzima de deramificare a glicogenului) care în mod normal are două activități specifice, transferazică [echivalată de unii autori cu o enzimă diferită. oligo-(1—4) → (1—4)-glucan-transferaza] și hidrolitică (glucozidazică).

Deficitul enzimatic este generalizat ca distribuție și poate fi demonstrat în ficat, mușchii scheletici, leucocite, eritrocite, fibroblaști, fiind responsabil de acumularea de glicogen (în toate țesuturile pînă în prezent cercetate), a cărui structură este însă anormală : multiramificat, cu catene laterale scurte (vezi metabolismul glicogenului), așa-numita limit-dextrină, de unde și numele bolii : limit-dextrinoza. În ciuda distribuției generalizate a deficitului enzimatic, manifestările clinice sînt în esență hepatice sau/și musculare. În funcție de distribuția hepatică și musculară a celor două activități enzimatice amintite, au putut fi separate 4 subtipuri (variante) ale bolii (tabelul 3.56).

*Tabelul 3.56*

**Variante de glicogenoză tip III, în funcție de distribuția hepatică și/sau musculară a activității trasferazice sau hidrolitice a amilo-1-6-glucozidazei**

| *Variante* | *Activitate hidrolitică* | | *Activitate transferazică* | |
|---|---|---|---|---|
| | *Ficat* | *Mușchi* | *Ficat* | *Mușchi* |
| III a | Nulă | Nulă | Nulă | Nulă |
| III b | Nulă | Prezentă | Nulă | Nulă |
| III c | Prezentă | Nulă | Prezentă | Prezentă |
| III d | Prezentă | Prezentă | Nulă | Nulă |

Tabloul clinic, în parte diferit, în funcție de variantă, este similar (însă mai puțin sever) glicogenezei tip I. În această eventualitate hipoglicemia *à jeun* și supraîncărcarea cu glicogen anormal se explică prin blocajul parțial al catabolismului glicogenului pînă la forma sa de limit-dextrină. Gravitatea mai mică față de glicogenoza tip I se explică prin faptul că, prin acțiunea fosforilazei, glicogenul eliberează, la un anumit interval de timp după un prînz, glucozo-1-fosfat (pînă ce întregul glicogen atinge stadiul de dextrin-limită). Glucozo-1-fosfatul este apoi transformat în glucozo-6-fosfat și ulterior în glucoză liberă, ce permite temporar menținerea normală a glicemiei. Debutul bolii nu are loc niciodată în perioada neonatală. Hepatomegalia poate fi uneori izolat notată în prima lună de viață.

Tabloul bolii se constituie de obicei progresiv. Accidentele hipoglicemice (inconstant prezente) pot fi declanșate de postul prelungit sau infecțiile intercurente. Ele se traduc prin stare de rău, astenie, transpirații, alterare variabilă a stării de conștiență sau convulsii și atrag atenția asupra bolii. Hipoglicemia coexistă pe plan biologic cu cetonemie și cetonurie (lactacidemia rămîne normală). Hepatomegalia se amplifică progresiv, atingînd uneori dimensiuni importante, are suprafață netedă și destinde abdomenul (hepatomegalia lipsește în varianta III c). Retardul statural devine evident de asemenea progresiv, iar în a 2-a copilărie se constată obezitate facio-tronculară (aspect similar celui din glicogenoza tip I), cu facies „în lună plină". La acestea se asociază manifestări ale afectării musculare : întîrzierea achizițiilor motorii, hipotonie, forță musculară scăzută (în varianta III c manifestările musculare evoluează izolat). Dezvoltarea psihică a bolnavilor este normală. Rinichii sînt de volum normal, spre deosebire de glicogenoza tip I. O moderată cardiomegalie cu anomalii ECG poate fi constatată uneori. Relativ frecvent se constată infecții repetitive (în sfera ORL sau pulmonară), cu evoluție potențial severă. Xantomatoza cutanată este consecința hiperlipemiei. Hipoglicemia *à jeun* nu este frecventă și este, în general, bine suportată clinic, nepunînd probleme deosebite (cu unele excepții). Ea devine manifestă în special după un post prelungit, însoțindu-se de cetoză. Hiperlipemia poate atinge 20 g/l, în timp ce lactacidemia este normală, iar uricemia moderat crescută. Lipidograma evidențiază creșterea beta-lipoproteinelor. Testele funcționale ale metabolismului glucidic pot orienta diagnosticul, arătînd următoarele :

a) administrarea de galactoză crește glicemia fără hiperlactacidemie (rezultat normal) ;

b) administrarea de glucagon la 4 ore după masă antrenează o creștere glicemică normală, în timp ce administrarea după un post de 8—10 ore lasă hipoglicemia nemodificată, ca urmare a imposibilității degradării glicogenului dincolo de stadiul său de limit-dextrină ;

c) administrarea de adrenalină produce un răspuns similar glucagonului ;

d) lactacidemia *à jeun* este normală și creșterile sale sînt minime după glucagon sau epinefrină, în timp ce producția de acid lactic în cursul efortului muscular intens rămîne subnormală.

Confirmarea diagnosticului se poate face prin studiul eritrocitelor care conțin cantități crescute de glicogen, cu structură de limit-dextrină, dar mai ales prin biopsie hepatică și musculară și studiul activității enzimatice. Histologic, la nivelul ficatului se constată (cu excepția variantei III c), supraîncărcare glicogenică și lipidică. Supraîncărcarea glicogenică se constată în egală măsură și în mușchi. Biochimic, conținutul hepatic de glicogen atinge 10% din greutatea proaspătă, iar glicogenul muscular atinge 2—5%. Structura glicogenului este anormală (limit-dextrină). Argumentul ultim al diagnosticului constă în evidențierea deficitului enzimatic (ficat, hematii, leucocite, fibroblaști). Boala poate fi diagnosticată prenatal prin studiul activității enzimatice în culturi de celule amniotice. Heterozigoții pot fi depistați prin nivelurile de activitate enzimatică care ating 50% din normal.

Diagnosticul diferențial cuprinde alte cauze de hipoglicemie sau/și hepatomegalie (în primul rînd glicogenoza tip I), precum și distrofiile musculare.

Sub aspect evolutiv, după primii 4—5 ani de evoluție boala se ameliorează spontan ; la pubertate (care este totdeauna întîrziată), deficitul statural este recuperat, iar obezitatea facio-tronculară și hepatomegalia dispar progresiv. Prognosticul bolii este în majoritatea cazurilor bun. Se menționează însă posibilitatea evoluției cirogene în rare cazuri, precum și evoluția, uneori cu tablou de miopatie cronică progresivă. Alteori se constată semne de afectare miocardică severă (cardiomegalie, cu semne electrice de hipertrofie ventriculară stîngă), crize de gută sau osteoporoză severă.

Tratamentul bolii este în esență dietetic, vizînd menținerea normală a glicemiei și evitarea supraîncărcării glicogenice prin mese mici, fracționate (ultima în cursul nopții). Spre deosebire de tipul I de glicogenoză, dieta hiperproteică în scopul majorării neoglucogenezei nu este indicată în acest caz. Multe dintre cazurile de boală nu necesită dealtfel nici un tratament, evoluția acesteia permițînd un mod de viață normal.

### 3.6.3.6. GLICOGENOZA TIP IV (AMILOPECTINOZA ; MALADIA ANDERSEN)

Izolată în 1952 de Andersen, boala este rară (19 cazuri comunicate pînă în 1977) și se datorește deficitului ereditar de amilo-(1-4)→(1-6)-transglucozidază (enzime de ramificare a glicogenului). Deficitul are probabil distribuție tisulară generalizată, putînd fi pus în evidență în ficat, leucocite, culturi de fibroblaști, culturi de celule amniotice și determină stocarea unor cantități fie reduse, fie normale de glicogen, care însă are structură anormală (structură de amilopectină : lineară, cu puține puncte moleculare de ramificare). Detectarea glicogenului anormal se poate face prin evidențierea unei colorații anormale cu iod, sau spectrofotometric, el fiind prezent în numeroase organe și țesuturi : ficat și miocard (constant), rinichi, splină, sistem nervos, mușchi scheletici, ganglioni, hematii, leucocite, trombocite. Faptul că acest glicogen anormal are totuși cîteva puncte de ramificare pune problema existenței eventuale a unei a doua enzime de ramificare. Clinic, copilul se naște normal și rămîne de obicei asimptomatic primele cîteva luni de viață, după care se constată un retard staturo-ponderal, căruia după vîrsta de 5—6 luni i se adaugă o hepatosplenomegalie, care progresiv devine voluminoasă, realizînd distensie abdominală. Suprafața ficatului este neregulată („nodulară“), se însoțește de circulație colaterală în etajul abdominal superior, uneori de icter (de obicei discret). Dezvoltarea psihică rămîne normală. Sînt descrise rare cazuri asociind tabloului anterior un sindrom hipoton sever. În evoluția ulterioară tabloul clinic este acela al unei ciroze hepatice, cu hipertensiune portală (ascită, varice esofagiene), decesul survenind între 4 luni și 4 ani de viață prin accidente ale hipertensiunii portale (hemoragie digestivă superioară), insuficiență hepatică, infecții intercurente sau insuficiență cardiacă. Din punct de vedere biologic, se constată glicemie *à jeun* normală. Lactacidemia, piruvicemia, uricemia sînt normale atît *à jeun* cît și în cursul probelor de încărcare cu glucoză, galactoză, fructoză per oral sau intravenos. Răspunsul glicemic la glucagon este slab. Testele funcționale hepatice sînt în general sever alterate. Biopsia hepatică (fig. 3.51) evidențiază un aspect de ciroză portală difuză, precoce și prezența glicogenului anormal cu structură de amilopectină (cantitativ normal sau diminuat). Prezența glicogenului anormal poate fi evidențiată în numeroase alte țesuturi și organe (vezi anterior). Confirmarea diagnosticului necesită evidențierea deficitului enzimatic (de obicei se practică determinări pe fragment hepatic, leucocite sau în culturi de fibroblaști). Diagnosticul prenatal se face prin dozarea activității enzimatice în culturi de celule amniotice. Detectarea heterozigoților se face prin studiul activității enzimatice în culturi de fibroblaști. Tratamentul este simptomatic, iar evoluția constant fatală. Încercările terapeutice cu extracte enzimatice de origine fungică *(Aspergillus niger)* nu au dat rezultate.

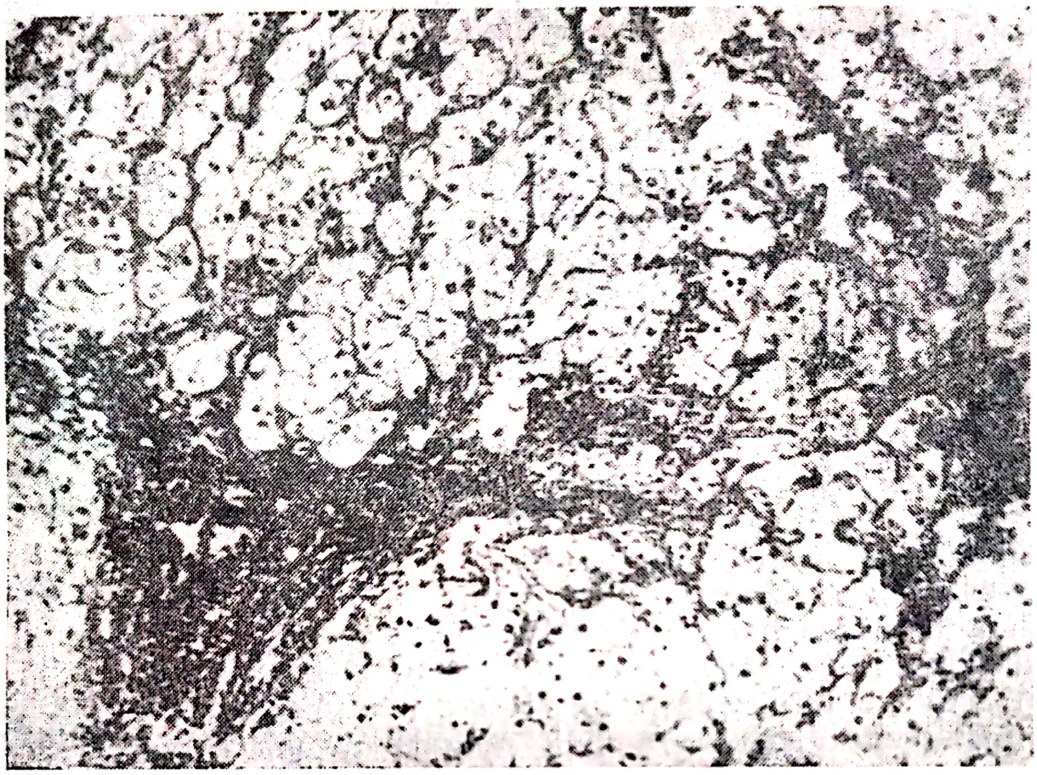


*Fig. 3.51.* Glicogenoză tip IV. Evoluție cirogenă. Benzi de fibroză extinse în parenchimul hepatic. Steatoză marcată.

### 3.6.3.7. **GLICOGENOZA TIP V** (MALADIA McARDLE)

Este o afecțiune excepțional de rară (izolată în 1951) și se datorește deficitului de fosforilază musculară, reprezentînd prima boală genetică musculară cunoscută determinată de un deficit enzimatic specific. Deficitul interesează mușchii striați. La nivelul mușchilor netezi și miometrului, activitatea fosforilazei este normală. Activitatea miocardiacă nu a fost încă explorată. Distribuția particulară a deficitului enzimatic limitat la mușchii scheletici, atestă modalitatea separată de control genetic a enzimei musculare. Fosforilaza musculară este nedetectabilă imunologic, sistemul său de activare fiind normal. Deficitul este total sau aproape total. Clinic boala se instalează tardiv, debutînd în prima decadă de viață cu fatigabilitate musculară, care se accentuează progresiv, limitînd capacitatea de efort. La aceasta se adaugă ulterior (între 20 și 40 de ani) crampe musculare repetitive și intens dureroase, ce apar după efort, însoțite uneori de mioglobinurie. După această vîrstă se constată atrofie musculară progresivă, cu marcată hipotonie. În unele cazuri se notează prezența convulsiilor tonicoclonice generalizate, urmate de regulă de mioglobinurie. Dezvoltarea psihică este normală, iar hepatomegalia sau afectarea cardiacă lipsesc.

*Examenele biologice* sînt în general normale, exceptînd mioglobinuria de efort și ocazional creșterea tranzitorie a aldolazei și creatinfosfokinazei musculare. Explorarea funcțională a metabolismului glucidic și în special testul cu glucagon este normală, evidențiind activitatea normală a sistemelor enzimatice hepatice. Un test valoros de diagnostic constă în evidențierea lipsei creșterii acidului lactic după proba de efort ischemic (efort intens al brațului timp de 1 minut, după aplicarea unei manșete de tensiometru pe braț, în care presiunea este crescută peste valoarea tensiunii arteriale). În mod normal, în cursul probei, lactacidemia în segmentul explorat crește de 2—3 ori peste nivelurile bazale. Biopsia musculară normală la subiectul tînăr, evidențiază ulterior fibre hipertrofice și necrotice, conținutul muscular de glicogen nedepășind 4%. Diagnosticul final este confirmat de absența fosforilazei musculare „a“ sau „b“ (activă sau inactivă). Diagnosticul diferențial va pune în discuție : distrofia musculară progresivă, miotonia congenitală, glicogenoza tip VII.

*Tratamentul* se rezumă la limitarea efortului fizic, eventual administrarea de glucagon, glucoză sau fructoză, care cresc toleranța la efort. Durata de viață a bolnavilor este normală.

### 3.6.3.8. GLICOGENOZA TIP VI (MALADIA HERS, 1959)

Boala reprezintă aproximativ 30% din toate glicogenozele și se datorește deficitului de fosforilază hepatică, al cărei nivel de activitate este de 25% din normal (sistemul de activare este normal). Deficitul enzimatic poate fi evidențiat de asemenea și în hematii sau leucocite. Tabloul clinic este asemănător glicogenozelor I și III. Hepatomegalia se instalează precoce, în evoluție devenind evidentă retardarea staturo-ponderală. Splenomegalia lipsește. Glicemia este de cele mai multe ori normală, alteori se notează hipoglicemie cu cetoză. Lactacidemia, probele de încărcare cu glucoză, galactoză și fructoză, sînt normale. Testul cu glucagon rămîne însă negativ (absența hiperglicemiei consecutive sau creșteri moderate), ceea ce permite distincție față de glicogenoza tip IX. Uneori se constată hiperlipemie și creșterea transaminazelor serice. Examenul histologic al ficatului este similar celui din glicogenoza tip I (conținut crescut de glicogen, cu structură normală). Argumentul decisiv al diagnosticului constă în absența fosforilazei hepatice în sine (reducerea sau absența activității sale poate semnifica în egală măsură un deficit la nivelul sistemului său de activare, așa cum este cazul în glicogenozele tip VIII sau IX). Deficitul enzimatic poate fi detectat și în hematii sau leucocite. Fosforilaza musculară este în schimb normală.

Prognosticul bolii este relativ bun, fiind mai apropiat de acela al glicogenozei tip III decît tip I, ca urmare a faptului că glicemia este în general bine controlată, pe de o parte prin neoglicogeneza care rămîne eficientă pe calea aminoacizilor, iar pe de alta prin buna utilizare a galactozei și fructozei. *Tratamentul* bolii este simptomatic. În primii 2—3 ani de viață este de obicei necesară administrarea de mese mici, fracționate, eventual îmbogățite în proteine. La nevoie se poate recurge la glucocorticoizi pentru stimularea neoglucogenezei (în formele cu hipoglicemie) sau majorarea aportului de hidrocarbonate. *Evoluția* bolii tinde a se ameliora cu vîrsta.

### 3.6.3.9. GLICOGENOZA TIP VII (MALADIA TARUI, 1965)

Deficitul enzimatic interesează fosfofructokinaza musculară (în mai mică măsură și eritrocitară). De fapt, eritrocitele conțin în mod normal un amestec în părți egale de fosfofructokinază musculară și hepatică. Întrucît este vorba de o enzimă esențială a glicolizei, incriminată atît în utilizarea glicogenului cît și glucozei la nivel muscular, pare surprinzător faptul că deficitul său determină un tablou clinic care, deși similar, este mai puțin intens ca în tipul V (deficitul fosforilazei musculare). Fosfofructokinaza hepatică este în schimb normală în acest tip de glicogenoză. Conținutul muscular de glicogen este moderat crescut, fiind distribuit subsarcolemal, similar tipurilor V și X. Tabloul clinic al acestei glicogenoze musculare este foarte asemănător maladiei McArdle (tipul V) și se traduce prin dureri musculare și crampe, însoțite de hipotonie musculară, ce apar episodic după efort, eventual însoțite de mioglobinurie. Capacitatea musculară de efort este însă destul de bine conservată pentru a permite un mod de viață normală și sportul de agrement. Se asociază în plus o moderată anemie hemolitică non-sferocitară prin deficit eritrocitar de fosfofructokinază. Proba de efort muscular „ischemic“ nu modifică lactacidemia în segmentul explorat. Dezvoltarea psihică a bolnavului este normală. Explorările funcționale ale metabolismului glucidic sînt în limite normale. Diagnosticul se confirmă prin biopsie musculară cu evidențierea deficitului enzimatic, care este total.

### 3.6.3.10. GLICOGENOZA TIP VIII (MALADIA HUG)

Deficiența este localizată la nivelul fosforilazei hepatice, care deși în cantitate normală este inactivă, fără a fi vorba de un deficit veritabil al sistemelor sale de activare, ci mai probabil o pierdere a controlului asupra activării sale. O dovadă în acest sens este răspunsul glicemic normal la glucagon și adrenalină, care indică activarea rapidă a fosforilazei (în decurs de 2 minute). Activitatea fosforilazei deficiente poate fi prompt corectată *in vitro*, prin adaos de homogenat hepatic propriu în cantități normale. Studiile făcute pe animal par a dovedi faptul că la nivel cerebral sînt afectate procesele rapide de activare și inactivare ale unor enzime esențiale ale metabolismului glucidic hepatic și anume glicogen sintetaza și fosforilaza. Concentrația de glicogen este crescută în ficat și creier. Studiile în microscopia electronică evidențiază stocarea de glicogen în particulele alfa cerebrale care ating dimensiuni de 10 ori mai mari decît particulele beta. Glicogenul de la nivel muscular sau din alte țesuturi este în cantitate normală. Tabloul clinic al bolii realizează o asociere evocatoare : hepatomegalie cu debut în perioada neonatală și afectare neurodegenerativă cerebrală, cu evoluție progresivă care prin sine reprezintă un aspect unic în cadrul glicogenozelor. Componenta neurodegenerativă a bolii se traduce prin nistagmus, mișcări rotatorii ale globilor oculari, ataxie, tremor, sindrom hipoton, pierderea contactului cu mediul și, frecvent, dificultăți ale reflexului de deglutiție care favorizează pneumoniile de aspirație (cauză posibilă de moarte). Eliminarea catecolaminelor urinare (adrenalină, noradrenalină), ca și răspunsul la glucagon și adrenalină, sînt normale.

### 3.6.3.11. GLICOGENOZA TIP IX

Deficitul interesează fosforilazo-kinaza hepatică (enzima de activare a fosforilazei). Ca urmare, activitatea fosforilazei hepatice este scăzută (cantitativ aceasta fiind normală) și glicogenul hepatic crescut. Deficitul enzimatic lipsește în mușchii striați. În unele cazuri s-a observat asocierea unui al 2-lea deficit enzimatic, interesînd amilo-1-6-glucozidaza (enzima de deramificare). Se cunosc două variante ale bolii (tipul IX a și tipul IX b), clinic și biologic identice, diferite numai prin modul de transmitere ereditară (tipul IX a se transmite autosomal recesiv, iar tipul IX b recesiv X-linkat). Manifestarea care domină tabloul *clinic* este hepatomegalia marcată, care destinde vizibil abdomenul, dar care cu vîrsta retrocedează progresiv. Splenomegalia lipsește. Hipoglicemia și acidoza lipsesc. Transaminazele pot fi moderat crescute. Răspunsul glicemic la glucagon este normal (spre deosebire de tipul VI), ca dealtfel și la adrenalină. Eliminarea catecolaminelor urinare este normală. Diagnosticul face necesară evidențierea pe fragment de ficat a fosforilazei prezente, dar inactive și deficitului de fosforilazo-kinază (enzima de activare). Culturile de fibroblaști sau leucocite par nerecomandabile diagnosticului întrucît izolările respective induc în mod neprevăzut deficite ale activității kinazice. Prognosticul bolii este bun, tratamentul nefiind necesar (hepatomegalie benignă, spontan regresivă).

### 3.6.3.12. GLICOGENOZA TIP X ȘI XI

Vezi tabelul 3.55.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

FANCONI G., WALLGREN A. — Lehrbuch der Pädiatrie, B. Schwabe, Bassel-Stuttgart, 1972.

HUG G. — The glycogen storage diseases, in Vaughan V. C., Mckay R. J., Behrman R. (editors) : "Nelson textbook of pediatrics" W. B. Sauders comp., Philadelphia-Londra-Toronto, 1979, pag. 531.

ISSELBACHER K. J. — Galactosemia, în : Isselbacher K. J., Adams R. D., Braunwald E., Petersdorf R. G., Wilson J. D. : "Harrison's principales of internal medicine", ninth edition, McGraw-Hill international book company, 1980, pag. 505.

LAMY M., ROYER P., FRÉZAL J., REY J. — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant, Masson et Cie editeurs, Paris, 1968.

MATEI I. — Bolile ereditare ale metabolismului, în Bruckner I. (sub red.), Medicina internă, Ed. medicală, București, 1980, vol. II, pag. 389.

PERELMAN R., DESBOIS J. CL., BOISSE J., CORPOTIN C., BEAL G., COORIN R., LESTRADET H. — Pathologie des métabolismes et de la nutrition, în Perelman R. „Pédiatrie pratique", vol. II, Maloine S. A., 1979, pag. 1 359.

POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — Tulburări ereditare ale metabolismului hidrocarbonatelor, în : Popescu V., Dragomir D., Arion C. „Curs de pediatrie". Boli de metabolism, Litografia IMF București, 1982, p. 199—238.

SIDBURY J. B. — Carbohydrates, în Rudolph A. M. (editor) "Pediatrics" 16-th edition, Appleton-Century-Crofts, New York Prentice/Hall international INC. Englewood Cliffs, 1977, pag. 694.

SIDBURY J. B. — Glycogenoses, în Rudolph A. M. (editor) "Pediatrics" 16-th edition, Appleton-Century-Crofts/New York prentice/Hall international INC, Englewood Cliffs, 1977, pag. 729.

## 3.7. TULBURĂRI EREDITARE ALE METABOLISMULUI LIPIDELOR

### 3.7.1. BOLI DE SUPRAÎNCĂRCARE LIPIDICĂ NEURO- ȘI/SAU VISCERALĂ

Sub acest nume sînt regrupate un număr de afecțiuni (tabelul 3.57) determinate de deficitele enzimatice de origine genetică ce interesează metabolismul lipidelor complexe structurale, conducînd la supraîncărcare viscerală cu diferiții produși intermediari de metabolism.

*Tabelul 3.57*

**Clasificarea bolilor de supraîncărcare lipidică neuroviscerală**
(după R. Perelman, 1979)

I. SFINGOLIPIDOZE
   A. *Ceramidoze*
      1. *Boala Farber* (lipogranulomatoza diseminată)
   B. *Sfingomielinoze*
      1. *Boala Niemann-Pick* (tipurile A, B, C, D, și E după Crocker și Farber)
      2. *Boala Neville* (boala primară a „histiocitelor albastre")
   C. *Cerebrozidoze*
      1. Boala Gaucher (glucocerebrozidoza, glucozilceramidoza) (tipurile 1, 2 și 3)
      2. Boala Krabbe (leucodistrofia cu celule globoide, galactozilceramidoza, galactocerebrozidoza)
      3. Ceramid-lactozidoza (lactocerebrozidoza, lactozilceramidoza)
      4. Boala Fabry (angiokeratoma corporis diffusum, ceramid-trihexozidoza)
   D. *Sulfatidoze*
      1. Leucodistrofia metacromatică (maladia Scholz-Greenfield)
      2. Mucosulfatidoza (boala Austin)

*Tabelul 3.57* (continuare)

---

E. *Gangliozidoze*
  1. Gangliozidoza generalizată GM$_3$
  2. Gangliozidoza GM$_2$ tip I (boala Tay-Sachs; idioţia amaurotică)
     tip II (boala Sandhoff)
     tip III (boala Bernheimer-Seitelberger)
  3. Gangliozidoza generalizată GM$_1$
     tip I (forma generalizată; boala Norman-Landing)
     tip II (forma infantilă tardivă sau juvenilă)

II. CEROIDOLIPOFUSCINOZE
  A. *Forma infantilă de ceroidolipofuscinoză neuronală*
  B. *Ceroidolipofuscinoza neuronală acută* (boala Bielschowsky-Jansky)
  C. *Ceroidolipofuscinoza neuronală cronică* (boala Spielmeyer-Vogt)
  D. *Boala Kufs*

III. ALTE AFECŢIUNI
  A. *Boala Refsum (Heredopatia atactica polyneuritiformis)*
  B. *Xantomatoza cerebrotendinoasă*
  C. *Boala Wolman*
  D. *Policoria colesterolică hepatică*

---

### 3.7.1.1. SFINGOLIPIDOZE

În cadrul bolilor de supraîncărcare lipidică neuroviscerală, sfingolipidozele se datoresc (cu excepţie gangliozidozei GM$_3$) unor deficite ale enzimelor lizozomale implicate în catabolismul sfingolipidelor, determinînd blocarea degradării acestora şi acumularea lor în lizozomi cu formarea de vacuole.

*Structura sfingolipidelor* (fig. 3.52). Elementul chimic comun al tuturor sfingolipidelor este sfingozina (un aminodiol cu lanţ lung molecular). Gruparea amino a sfingozinei se uneşte cu un acid gras cu lanţ lung (de obicei acid lignoceric), formînd astfel ceramida. Gruparea oxidril de la nivelul carbonului — 1 (C-1) al moleculei de ceramidă poate fi uşor substituit prin numeroşi radicali, formînd astfel diferitele sfingolipide. Astfel substituţia cu galactoză formează galactozilceramida (galactocerebrozid). Substituţia cu o grupare sulfat în poziţia C-3 a moleculei de galactozilceramidă conduce la formarea de sulfatide. Ambii produşi se găsesc în mod normal în substanţa albă a sistemului nervos. Substituţia glucozei în poziţie C$_1$ a ceramidei formează un glucozilceramid (glucocerebrozid), care în mod normal se găseşte în cantităţi mici în ţesuturi, dar care în boala Gaucher se acumulează excesiv. Glucozilceramida intră de asemenea în componenţa unor molecule mai mari de glucosfingolipide şi gangliozide. Degradarea tuturor acestor produşi are loc secvenţial de la extremitatea nereducătoare a moleculei, spre fracţiunea sa lipidică. Deficitele enzimatice lizozomale ale căii catabolice a acestor substanţe vor antrena stocarea excesivă a produsului situat în amonte faţă de deficit (fig. 3.53).

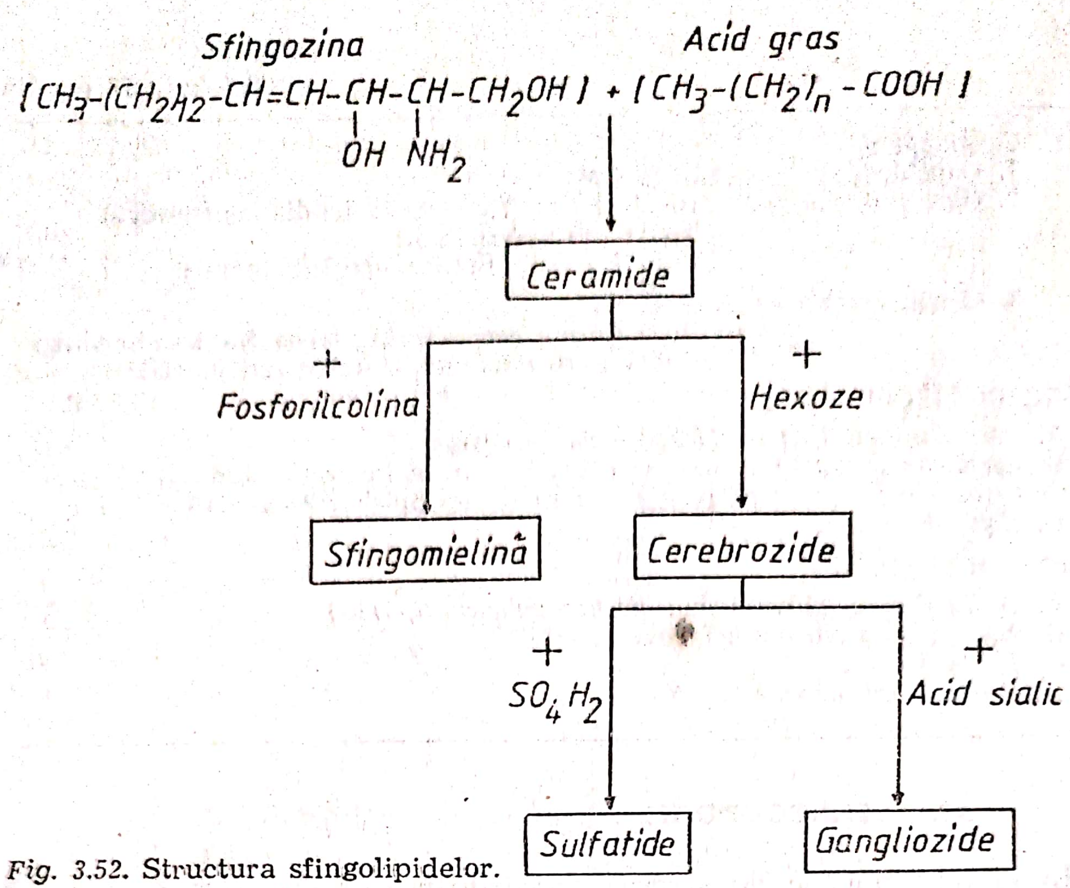

Sfingozina
Acid gras
[CH3-(CH2)12-CH=CH-CH-CH-CH2OH] + [CH3-(CH2)n-COOH]
OH NH2
Ceramide
+
Fosforilcolina
+
Hexoze
Sfingomielină
Cerebrozide
+
SO4H2
+
Acid sialic
Sulfatide
Gangliozide

Fig. 3.52. Structura sfingolipidelor.

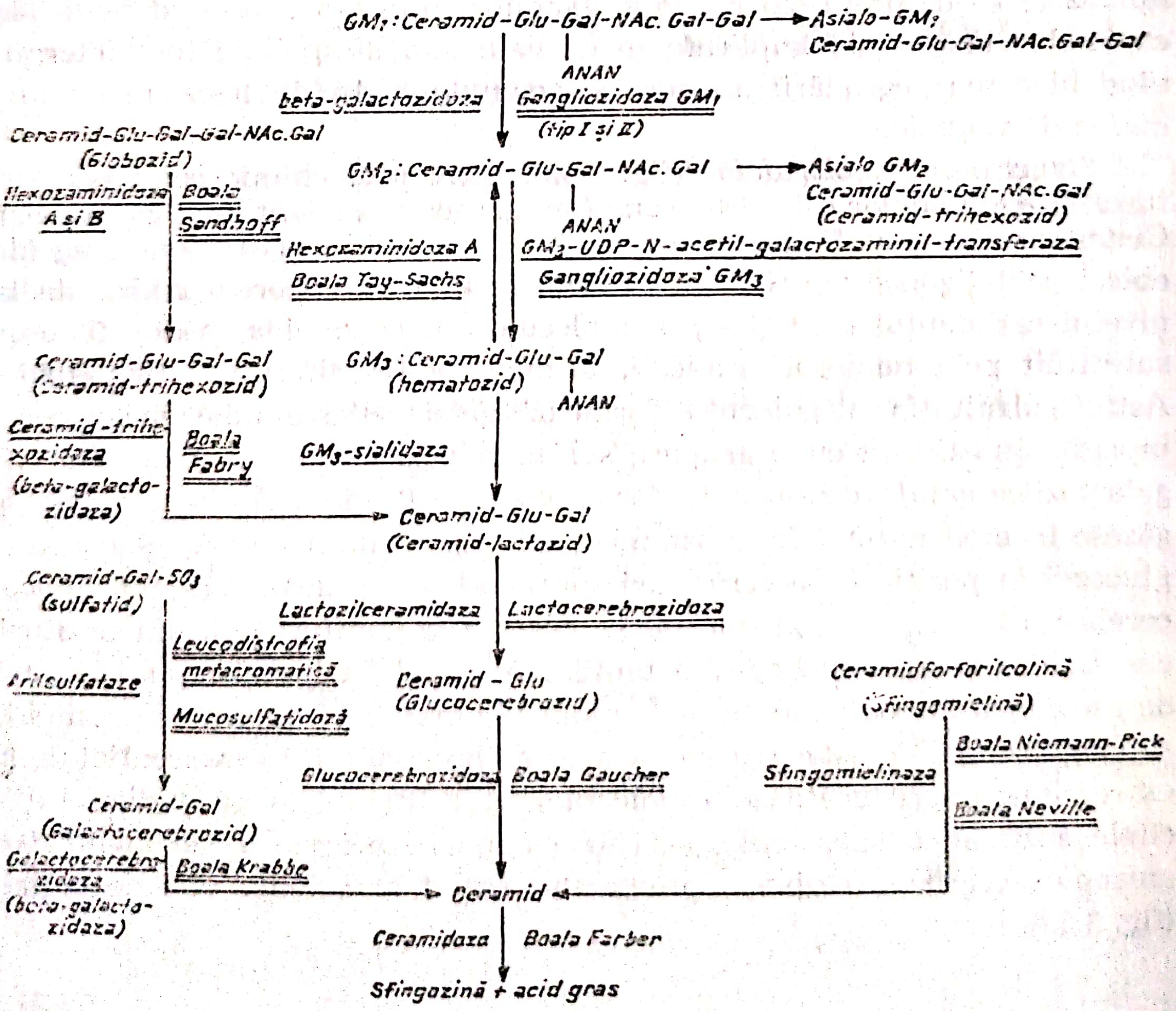

GM1: Ceramid-Glu-Gal-NAc. Gal-Gal
ANAN
Asialo-GM1
Ceramid-Glu-Gal-NAc.Gal-Gal
beta-galactozidoza
Gangliozidoza GM1
(tip I și II)
Ceramid-Glu-Gal-Gal-NAc.Gal
(Globozid)
Hexozaminidoza A și B
Boala Sandhoff
GM2: Ceramid-Glu-Gal-NAc.Gal
ANAN
Asialo GM2
Ceramid-Glu-Gal-NAc.Gal
(ceramid-trihexozid)
Hexozaminidoza A
Boala Tay-Sachs
GM3-UDP-N-acetil-galactozaminil-transferaza
Gangliozidoza GM3
Ceramid-Glu-Gal-Gal
(Ceramid-trihexozid)
GM3: Ceramid-Glu-Gal
(hematozid)
ANAN
Ceramid-trihexozidaza
(beta-galactozidaza)
Boala Fabry
GM3-sialidaza
Ceramid-Glu-Gal
(Ceramid-lactozid)
Ceramid-Gal-SO3
(sulfatid)
Lactozilceramidaza
Lactocerebrozidoza
Arilsulfataze
Leucodistrofia metacromatică
Mucosulfatidoză
Ceramid - Glu
(Glucocerebrozid)
Ceramidforforilcolină
(Sfingomielină)
Boala Niemann-Pick
Sfingomielinaza
Boala Neville
Glucocerebrozidoza
Boala Gaucher
Ceramid-Gal
(Galactocerebrozid)
Galactocerebrozidaza
(beta-galactozidaza)
Boala Krabbe
Ceramid
Ceramidaza
Boala Farber
Sfingozină + acid gras

Fig. 3.53. Principalele sfingolipide și sfingolipidozele corespunzătoare (R. Perelman, 1979): Glu=glucoză; Gal=galactoză; NAc.Gal=N-acetilgalactozamina; ANAN==acid N-acetilneuraminic (acid sialic); GM=monosialogangliozide.

### 3.7.1.1.1. CERAMIDOZE

**Boala Farber** (lipogranulomatoza diseminată). Deficitul enzimatic interesează ceramidaza acidă lizozomală (evidențiabil în culturi de fibroblaști, rinichi, cerebel). Produsul acumulat în exces este ceramida (cu excepția substanței cenușii nervoase), alături de hematozid, mai ales la nivelul nodulilor subcutanați (GM$_3$) și mucopolizaharide acide (a căror acumulare rămîne neexplicată). Boala este foarte rară și se transmite autosomal recesiv. În forma sa comună, boala debutează între 1 și 4 luni de viață (uneori imediat postnatal) cu anorexie și vărsături însoțite de semne laringiene (disfonie pînă la afonie, traducînd infiltrarea corzilor vocale și uneori dispnee laringiană a cărei gravitate poate face necesară ocazional traheostomia) și manifestări articulare interesînd articulațiile interfalangiene, radiocarpiene, cotul, genunchiul (tumefacție articulară și periarticulară, limitarea mobilității articulare pînă la fixare articulară în flexie). Examenul radiologic evidențiază demineralizare osoasă, distensia capsulei articulare, eroziuni osoase intraarticulare, calcificări periarticulare. În perioada de stare a bolii, tabloului clinic precedent i se adaugă apariția de noduli subcutanați situați periarticular, o discretă hepatomegalie (însoțită sau nu de o splenomegalie și poliadenopatie), cardiomegalie cu prezența de sufluri cardiace, apariția de infiltrate pulmonare și mai ales regres psihomotor (hipotonie, areflexie, cecitate). Examenul fundului de ochi poate evidenția o opacitate cenușie parafoveală și o discretă pată roșie cireșie maculară. Examenul LCR evidențiază hiperglicorahie. În evoluție, boala se agravează progresiv (constant), conducînd la deces înaintea vîrstei de 2 ani prin cașexie și suprainfecții (în special respiratorii). Sînt însă cunoscute rarisime forme atipice de boală cu debut tardiv (pînă la 3 ani), în care tabloul clinic este dominat de manifestările articulare și nodulii subcutanați, în absența manifestărilor neuropsihice. Evoluția acestor forme este lent progresivă. Diagnosticul sugerat clinic este susținut de examenul histologic (celule spumoase conținînd material PAS-pozitiv) și histochimic, practicat pe fragmentul de biopsie de la nivelul nodulilor subcutanați și confirmat de evidențierea deficitului de ceramidază acidă lizozomală în culturi de fibroblaști. Prognosticul este grav în formele tipice de boală, iar tratamentul este simptomatic (tratament antibiotic al infecțiilor pulmonare, traheostomie pentru dispneea laringiană ș.a.). Corticoterapia este ineficace. Clorambucilul este parțial eficace asupra mobilității articulare.

### 3.7.1.1.2. SFINGOMIELINOZE

**Boala Niemann-Pick**

În funcție de natura deficitului enzimatic, distribuția sa tisulară și tabloul clinic al bolii, Crocker și Farber au separat 5 tipuri distincte de boală (A-E) (vezi tabelul 3.58), la care, în ultimul timp, tinde a fi adăugată o a 6-a formă (tipul „F“, boala Neville, boala primară a „histiocitelor albastre“, boala de supraîncărcare lipidică neuroviscerală cu oftalmoplegie supranucleară). Transmisia ereditară se face separat, în funcție de tip, însă autosomal recesiv pentru toate tipurile.

a) *Forma acută infantilă (tipul „A“ : Crocker și Farber)* reprezintă 75—85% din toate cazurile de boală Niemann-Pick, frecvența sa absolută fiind de 1 caz/330 000 născuți vii (mai frecventă la evrei : 1 caz/100 000

Tabelul 3.58

**Variante de boală Niemann-Pick**

| | *Tip „A“ Forma acută infantilă* | *Tip „B“. Forma viscerală* | *Tip „C“ Forma subacută juvenilă* | *Tip „D“ Varianta Noua Scoție* |
|---|---|---|---|---|
| Deficit de sfingomielinază | +++ | +++ | 0 (izoenzimă ?) | 0 |
| Supraîncărcare | | | | |
| — nervoasă | +++ | 0 | 0 | + |
| — viscerală (ficat, splină) | +++ | +++ | ++ | + |
| Predispoziție etnică | Da (evrei) | Nu | Nu | Da (Yarmouth; Canada) |
| Tulburări viscerale | Sub 6 luni | Uneori foarte precoce (sub 6 luni) | | |
| — Hepatomegalie | +++ | +++ | + | ++ |
| — Splenomegalie | +++ | +++ | + | ++ |
| — Afectare pulmonară (radiologic) | ++ | ++ | 0 | 0 |
| Tulburări neuropsihologice | Sub 1 an | Absente | Între 18 luni – 4 ani | Sfîrșitul primei decade de viață sau începutul celei de-a doua |
| — Retard psihic | +++ | | +++ | |
| — Tulburări neurologice | +++ | | +++ | |
| — Degenerescență maculară | ++ | | ++ | |
| Hiperlipemie | + | + | 0 | 0 |
| Vîrsta decesului | Sub 4 ani | Tardiv (supraviețuiri de peste 50 de ani) | Sub 15 ani (5–7 ani) | 12–20 ani |

născuți vii). Boala se datorește deficitului de sfingomielinază lizozomală de la nivelul ficatului (activitate enzimatică redusă la 10%), rinichiului, splinei, creierului, intestinului subțire etc. Manifestările bolii se datoresc acumulării (secundare deficitului enzimatic) de sfingomielină și colesterol liber (secundar și glucosfingolipide) în ficat, splină, pulmon și în mai mică măsură în creier, unde acumularea interesează predominant gangliozidele $GM_2$ și $GM_3$. *Histopatologic* (fig. 3.54) este caracteristică (deși nu patognomonică), prezența de celule Pick în sinusoidele hepatice, pulpa roșie splenică, ganglionii limfatici, pulmon, măduva osoasă. Este vorba de celulele reticulare mari (cu diametrul de 20—90 μm în secțiuni și 40—200 μm în frotiuri), de aspect muriform sau spumos, ca urmare a prezenței în citoplasma acestora a unor vacuole clare (de supraîncărcare lipidică la nivel lizozomal), aparent optic vide în microscopia obișnuită, birefringente în lumină polarizată și fluorescente în lumină ultravioletă. În microscopia electronooptică aceste vacuole clare au aspectul unor globule amorfe sau aspect în „bulb de ceapă“, format prin suprapunerea de lamele, separate de zone clare (așa-numiții corpi mielinici sau corpi mem-

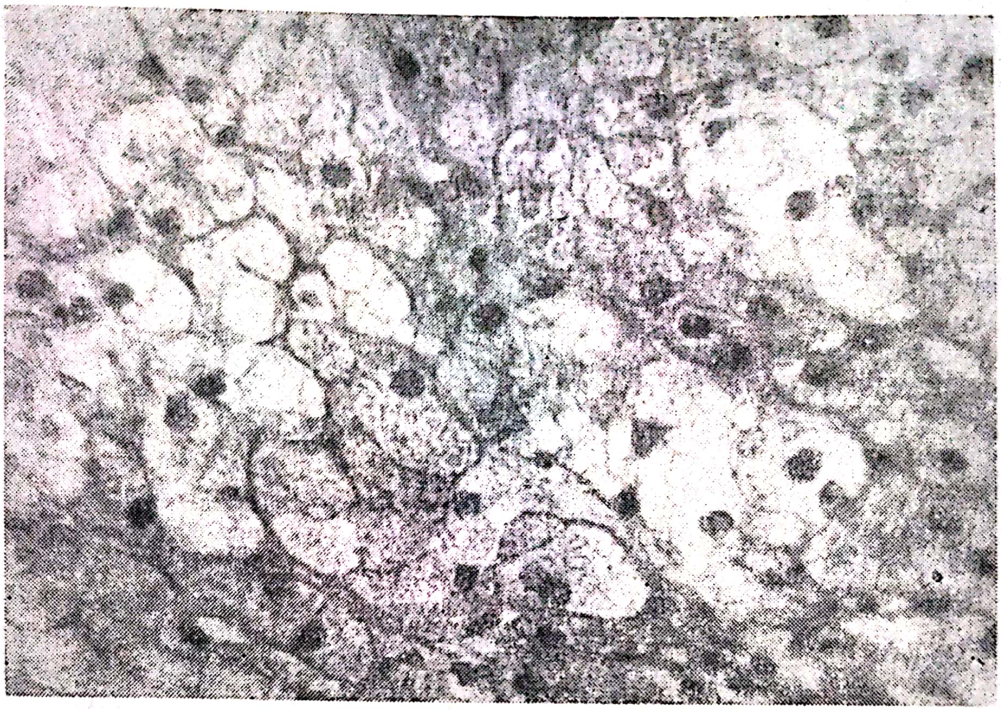


*Fig. 3.54.* Boala Niemann-Pick. Ficat. Prezența de celule mari, spumoase, încărcate cu picături sudanofile.

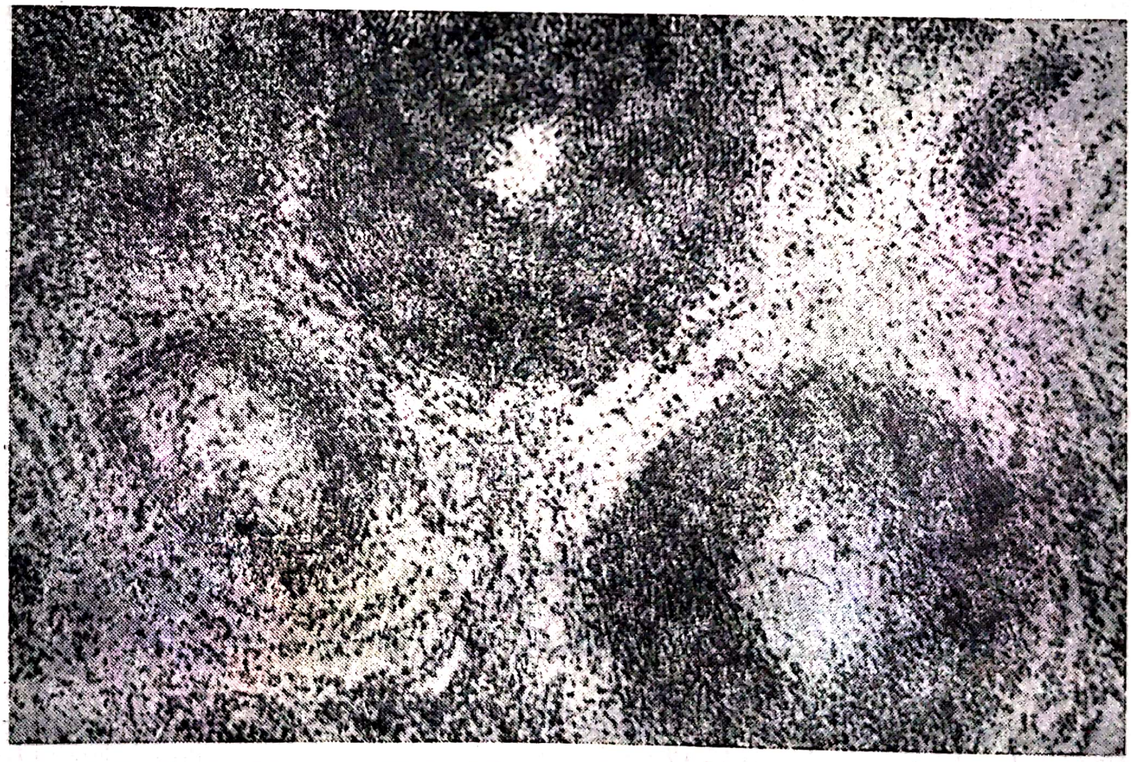


*Fig. 3.55.* Boala Niemann-Pick. Microscopie electronooptică. Prezența de corpi mielinici intracitoplasmatici.

branoși) (fig. 3.55). La nivel cerebral leziunile predomină în substanța cenușie. Neuronii sînt balonizați, prezintă leziuni degenerative (predominant la nivelul cerebelului, trunchiului cerebral și măduvei) și conțin în citoplasmă corpi membranoși. În substanța albă leziunile sînt discrete (plaja de demielinizare în cerebel și centrul oval). La nivelul nervilor periferici (biopsie de filet nervos la nivelul unui membru inferior), se constată leziuni axo-mielinice de degenerescență walleriană și prezența în citoplasma celulelor Schwann de corpi vacuolari granulomembranoși cu diametrul între 0,3—1 μm, alături de corpi asemănători cu dimensiuni mai mari (1—7 μm) situați la nivelul spațiilor clare.

*Debutul clinic* are loc de obicei după un interval liber de cîteva luni (de regulă în primele 6 luni de viață, iar în 3/4 din cazuri în primele 3 luni). Semnele de debut constau în hepatosplenomegalie, staționare ponderală, agitație, manifestări digestive (vărsături, anorexie, diaree sau constipație), iar la 1/3 din cazuri elementul revelator al debutului îl constituie convulsiile și întîrzierea psihomotorie. În antecedentele acestor bolnavi se regăsesc însă frecvent un icter neonatal prelungit și/sau edeme tranzitorii ale extremităților. Mult mai rar debutul are loc în perioada neonatală printr-o hepatită icterigenă (hepatită neonatală), cu evoluție fatală. Se descriu de asemenea forme cu debut intrauterin (avorturi în luna a 5-a sau forme cu ascită evidentă din momentul nașterii. *În perioada de stare* a bolii, cînd tabloul clinic este bine constituit, se notează trei categorii de manifestări : semnele viscerale de supraîncărcare, tulburările neuropsihice și o dismorfie evocatoare. Hepatosplenomegalia devine rapid importantă, se însoțește de tulburări digestive, alterarea stării generale și uneori icter, ascită sau edeme. Frecvent se notează poliadenopatie și pneumopatii acute repetitive, traduse radiologic prin accentuarea desenului interstițial, aspect miliar, reticulonodular sau cu opacități infiltrative. Manifestările neuropsihice se traduc prin regresul achizițiilor psihomotorii, abolirea reflexelor osteotendinoase, surditate (absența reacției motorii la stimulii auditivi) și hipotonie care în evoluție este înlocuită de o tetraplegie spastică, la care — în final — se adaugă amauroză și tulburările de deglutiție. Aspectul dismorfic particular se traduce prin exoftalmie, hipertelorism, aspect grosolan al trăsăturilor feței, frunte bombată, nas „în șa", tumefacție a buzelor, la care se adaugă o colorație particulară a tegumentelor (palidă, cenușiu-murdară, galben-brună), în special la față și extremități, aspectul general putînd sugera o maladie Down sau o hipotiroidie. Hemograma poate evidenția prezența de limfocite și monocite vacuolate (vacuole optic vide, de 1—2 μm). Examenul radiologic pulmonar arată modificări evocatoare (vezi anterior). Examenul oftalmologic evidențiază în 25—50% din cazuri degenerescență maculară, tradusă prin prezența unei pete roșii-cireșii la nivelul maculei, circumscrisă de un inel gri-albicios perimacular. Explorările biologice, deși necaracteristice, evidențiază hiperlipemie, hipercolesterolemie, creșterea transaminazelor și aldolazelor serice.

*Diagnosticul pozitiv* se sprijină pe următoarele categorii de argumente :

— consanguinitatea genitorilor, originea etnică (1/3 din cazuri apar la evrei) sau existența unui caz cunoscut în aceeași familie constituie elemente orientative ;

— examenul clinic în perioada de stare este, prin el însuși, evocator ;

— hemograma, medulograma (celule Pick), examenul radiologic pulmonar, examenul fundului de ochi, examenele biologice pot aduce argumente suplimentare de diagnostic ;

— certitudinea diagnosticului o dă însă demonstrarea deficitului enzimatic în culturi de fibroblaști cutanați, alături de evidențierea celulelor Pick în diferite viscere (biopsia), examenele histochimice (demonstrarea supraîncărcării cu fosfolipide și colesterol) și examenul bioptic de filet nervos periferic.

Diagnosticul heterozigoților este posibil pe culturi de fibroblaști (deficit enzimatic parțial), iar diagnosticul prenatal (indicat în sarcinile cu risc de boală, cînd în aceeași familie există un caz deja cunoscut) este de asemenea realizabil, prin demonstrarea deficitului enzimatic în culturi de celule amniotice.

*Diagnosticul diferențial* (cu excepția manifestărilor de debut, care pot pune probleme diverse) se face în general în cadrul sfingolipidozelor, în special în forma infantilă de boală Gaucher și gangliozidoza generalizată $GM_1$ (boala Norman-Landing).

Evolutiv, boala se agravează constant și progresiv, prin majorarea hepatosplenomegaliei, dificultăți de alimentație, cașexie, infecții recurente respiratorii. Moartea survine în 3/4 din cazuri înaintea vîrstei de 3 ani, prin insuficiență respiratorie.

*Tratamentul* este simptomatic. În unele cazuri s-a recurs la splenectomie (indicată de fenomenele de hipersplenism : anemie, leucopenie, trombocitopenie), iar în cîteva cazuri s-au realizat transplante hepatice, rezultatele inițiale părînd favorabile.

b) *Forma infantilă cronică (tipul „B" : Crocker și Farber : forma viscerală).* Deficitul de sfingomielinază are și în acest caz (ca și în tipul „A") niveluri foarte scăzute de activitate enzimatică (pînă la 2% din normal sau chiar nule), care însă au putut fi demonstrate numai la nivelul viscerelor (ficat, splină), în culturi de fibroblaști și leucocite (nivelul activității enzimatice în creier rămîne necunoscut). Boala este mai rară și nu are predispoziție etnică, spre deosebire de forma precedentă, față de care se distinge clinic prin absența afectării neuropsihice (formă exclusiv viscerală, cu evoluție cronică). Supraîncărcarea se face cu sfingomielină și colesterol (ficat, splină, pulmon, în timp ce creierul rămîne indemn). Prezența celulelor Pick poate fi evidențiată și în acest caz (aspirat medular, biopsie hepatică ș.a.). Absența afectării neuropsihice rămîne deocamdată neexplicată. Tabloul clinic se rezumă la hepatosplenomegalie voluminoasă și afectarea pulmonară. Diagnosticul se confirmă prin demonstrarea deficitului enzimatic (biopsia hepatică, culturi de fibroblaști, leucocite), demonstrarea histochimică a supraîncărcării viscerale cu sfingomielină și colesterol. Depistarea heterozigoților, ca și diagnosticul prenatal, sînt posibile prin aceleași mijloace ca în tipul „A". Evoluția bolii este cronică, relativ benignă, supraviețuirile putînd să depășească 50 de ani. Tratamentul este simptomatic.

c) *Forma subacută juvenilă (tipul „C" : Crocker și Farber).* Boala este excepțional de rară. Activitatea sfingomielinazei este fie normală, fie parțial deficitară, însă variabilă de la un țesut la altul. Unii autori au putut demonstra deficitul visceral (ficat, splină) a unei izoenzime a sfingomielinazei, activitatea cerebrală a acesteia rămînînd însă normală, în ciuda faptului că tabloul clinic al bolii este dominat de manifestările neuropsihice.

*Examenul histochimic* evidențiază supraîncărcarea cu sfingomielină la nivelul ficatului și splinei (creierul este histochimic și enzimatic indemn). Exceptînd posibilitatea unui icter neonatal prelungit, boala rămîne de obicei nemanifestă în cursul primilor 2—7 ani (rareori debutul are loc în al 2-lea an de viață). Tabloul clinic al bolii se traduce în esență prin manifestările neuropsihice : dificultăți de mers și ortostatism, apatie, regres intelectual, labilitate emoţională, ataxie cerebeloasă, crize convulsive de tip mioclonic, sindrom spastic (para- sau tetraplegie spastică).

În contrast cu aceste manifestări, semnele de supraîncărcare viscerală (hepatosplenomegalia în principal) sînt moderate. Se notează o pigmentaţie particulară a tegumentelor. Examenul fundului de ochi evidenţiază degenerescenţă maculară (pată roşie-cireşie), care poate atrage atenţia asupra bolii. Aspiratul medular, ca şi biopsia hepatică, evidenţiază prezenţa în număr mare de celule spumoase Pick şi histiocite „albastre ca marea“ (sea blue histiocytes).

*Diagnosticul* se confirmă prin demonstrarea tezaurizării viscerale de sfingomielină (examen histochimic pe fragment de ficat prelevat bioptic) şi evidenţierea (inconstantă însă) a deficitului de sfingomielinază (care este parţial : 15—50% din normal) în culturi de fibroblaşti. Existenţa cazurilor cu activitate sfingomielinazică normală pune încă în discuţie relaţia cauzală dintre activitatea sfingomielinazei şi stocarea viscerală de sfingomielină. Şi în această formă detectarea heterozigoţilor şi diagnosticul prenatal pot fi realizate. Evoluţia bolii este lent progresivă spre demenţă, cu cecitate şi caşexie, moartea survenind în prima, a doua sau a treia decadă de viaţă. Nu există tratament specific.

d) *Varianta Noua Scoţie (tipul „D“ : Crocker şi Farber).* Este vorba în acest caz de o formă rarisimă de boală, descrisă la subiecţii de origine franceză dintr-un izolat geografic canadian. Apartenenţa acestei variante la boala Niemann-Pick este susţinută de supraîncărcarea cu sfingomielină (moderată) şi colesterol (marcată, pînă la de 6—10 ori mai mare decît în mod normal), care interesează predominant viscerele şi în mai mică măsură creierul. În acelaşi sens pledează prezenţa de celule Pick şi histiocite „albastre ca marea“. Deficitul enzimatic rămîne însă necunoscut, cu toate că în unele cazuri a putut fi demonstrată o activitate parţial deficitară a sfingomielinazei. Tabloul clinic este similar tipului „C“, fiind dominat de manifestările neuropsihice. Hepatosplenomegalia este moderată. Debutul manifestărilor clinice are loc spre sfîrşitul primului deceniu de viaţă. Diagnosticul este argumentat de caracterul etnic al bolii, tabloul său clinic, demonstrarea histochimică a supraîncărcării viscerale cu sfingomielină şi colesterol, prezenţa histiocitelor spumoase (celule Pick) şi histiocitelor „albastre ca marea“, precum şi (inconstant), prin deficitul parţial de sfingomielinază.

e) *Tipul „E“ (Crocker şi Farber)* reprezintă o formă foarte rară de boală (descrisă la adult) şi tradusă prin supraîncărcare viscerală cu sfingomielină, cu prezenţa de celule spumoase. Tabloul clinic este tradus prin alterări neuropsihice discrete. Activitatea sfingomielinazei este normală sau parţial deficitară.

f) *Tipul „F“ (boala Neville, boala „histiocitelor albastre ca marea“).* Este vorba de o boală foarte rară descrisă de Silverstein şi colab., în 1970 şi inclusă ulterior în cadrul bolii Niemann-Pick (Wenger şi colab., 1977). Deficitul enzimatic este necunoscut, însă este cert situat la nivel lizozomal. După J. Gehler (1981) deficitul ar interesa sfingomielinaza termolabilă. Stocarea tisulară de lipide este diferită de la un ţesut la altul. În splină se acumulează sfingomielină, colesterol, glicolipide, fosfolipide şi cerebrozide. În ficat acumularea interesează glicosfingolipidele, colesterolul, fosfolipidele şi fosfogliceridele. În măduva osoasă sînt crescute lipidele totale, cu predominanţa fosfolipidelor. Caracteristica histopatologică a acestei tezaurizări lipidice neuroviscerale constă în prezenţa unor histiocite spumoase, voluminoase (pînă la 20 μm), asemănătoare celulei Pick, care însă conţin numeroase precipitate granulare cu diametrul de 3—4 μm, care în coloraţie Giemsa-Wright au nuanţă „albastră ca marea“, de unde şi numele bolii. Incluziile clare (optic vide) din aceste histiocite nu sînt altceva decît lizozomii destinşi de prezenţa lipidelor stocate, în timp ce granulele albastre ar fi constituite (după Rywlin şi colab.) din ceroid (vezi anterior). Unii autori disting două categorii de celule de stocaj în aspiratele medulare şi anume : celule de tip A (celule spumoase mari, conţinînd numeroase incluzii albastre) şi celule de tip B (care sînt tot histiocite, însă de dimensiuni mai mici și conțin numai granulații albastre). Prezența acestor celule particulare poate fi evidențiată în aspiratul medular, splină, ganglioni, pulmon, SNC, intestin și ficat. Examenele în microscopie electronooptică (Lynn și Terry, Kattlok și colab.) (fig. 3.56) evidențiază următoarele trei aspecte ultrastructurale : prezența de incluzii lamelare osmiofile, cu dis-

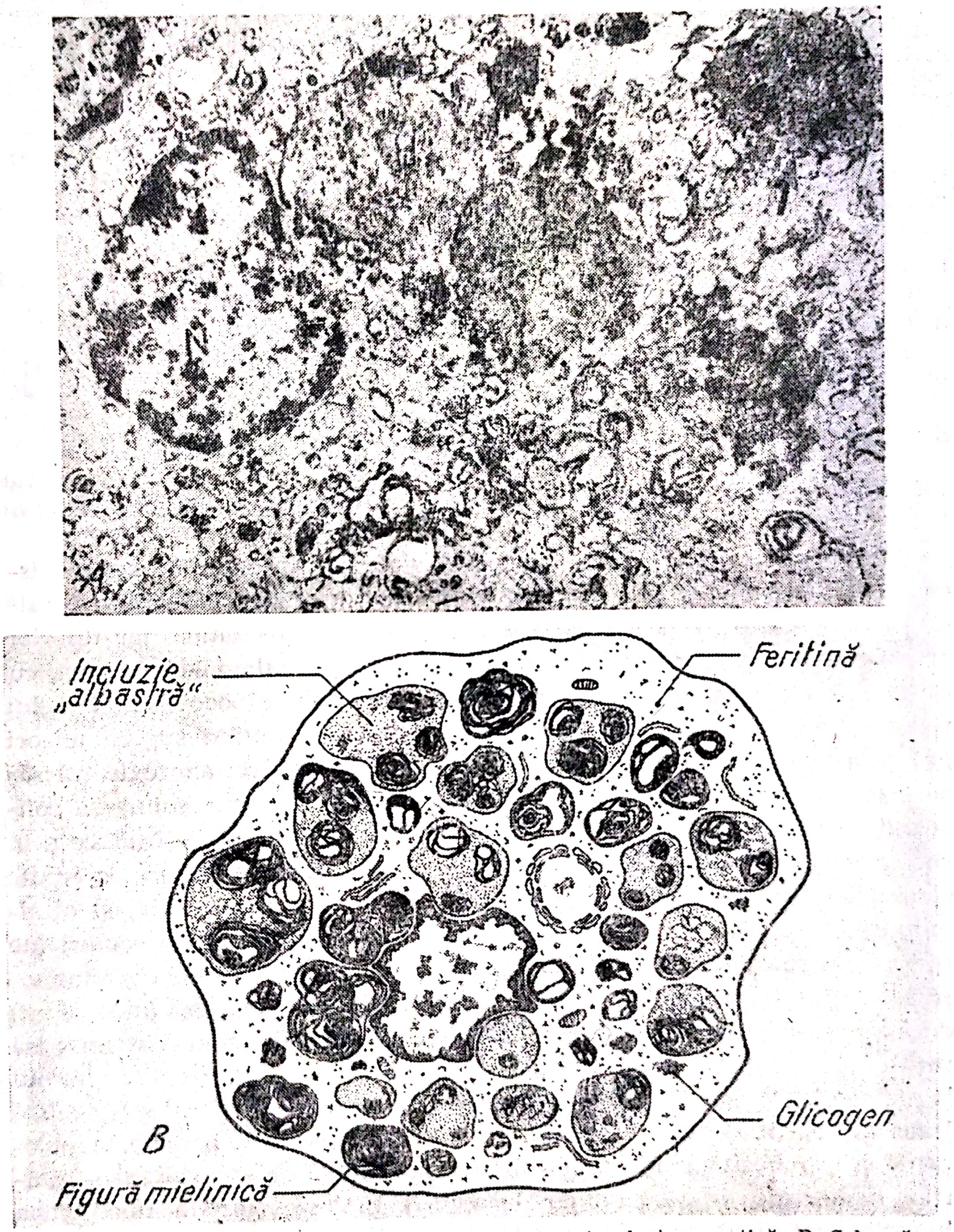


*Fig. 3.56.* Boala Neville. *A.* Examen în microscopie electronooptică. *B.* Schemă după examen în microscopie electronooptică.

Dr. Mariana Ilica

poziție „în bulb de ceapă“ (corpi mielinici) ; grupe de incluzii asemănătoare, înconjurate de o membrană periferică comună și histiocite cu aspect polimorf, datorită fagocitării de hematii, plachete și polinucleare.

Colorațiile citochimice practicate pe aceste histiocite „albastre ca marea“ conduc la următoarele rezultate : PAS pozitiv (în mod paradoxal similar celulei Gaucher și diferit de celula Pick care este PAS negativă), Giemsa pozitiv (granulații albastre), negru-Sudan pozitiv (atestă structura lipidică a materialului stocat), Smith-Dietrich pozitiv (colorația specifică pentru mielină), FAL negativ și albastru de toluidină negativ. La nivelul țesuturilor afectate, colorațiile pentru fosfataza acidă sînt intens pozitive.

Leziunile histopatologice ale sistemului nervos constau în prezența de incluzii polimorfe intracitoplasmatice, prezența de histiocite „albastre ca marea“, leziuni degenerative neuronale în cortex, nuclei bazali, cerebel.

Boala are caracter familial cert, interesează ambele sexe, distribuția pe grupe de vîrstă neavînd nimic particular (se cunosc cazuri de boală între 1 an și 83 de ani). Deosebirile histochimice și electronooptice dintre diferitele cazuri comunicate ridică problema patogeniei care ar putea să nu fie unitară. De altfel explorările enzimatice au dus, în funcție de autor, la rezultate diferite : fie activitate sfingomielinazică lizozomală normală, fie deficit de sfingomielinază în culturi de fibroblaști (Wenger), fie deficit de sfingomielinază termolabilă (Gehler). După unii autori deficitul de sfingomielinază ar fi constant însă dificil de evidențiat, întrucît necesită substrate naturale radioactive, tehnicile fiind disponibile doar cîtorva laboratoare din lume.

*Clinic* se notează prezența a trei sindroame : de supraîncărcare viscerală, neuropsihic și hematologic. Sindromul de supraîncărcare viscerală se poate traduce foarte precoce printr-o hepatită neonatală, iar ulterior prin hepatosplenomegalie voluminoasă și afectare pulmonară cronică, cu deformare toracică „în butoi“ ; dispnee moderată, hipocratism, imagini pulmonare micro- sau macronodulare diseminate, putînd sugera uneori granulia (fig. 3.57 a, b) tuberculoasă. De obicei coexistă anorexie, vărsături și, mai ales, retard staturoponderal. Sindromul neuropsihic se constituie progresiv, devine clinic evident între 2 și 12 ani și se traduce prin retard al dezvoltării motorii, degradare psihică, sindrom cerebelos (static și cinetic), hipertonie extrapiramidală (rar : semne piramidale) și oftalmoplegie supranucleară a mișcării de verticalitate a globilor oculari (de aici sinonimul de boală de tezaurizare lipidică neuroviscerală cu oftalmoplegie supranucleară). Examenul fundului de ochi evidențiază (inconstant) degenerescența maculară (zonă brună, discoidală, bine circumscrisă printr-un inel periferic alb-sidefiu, situată la nivelul maculei). Sindromul hematologic descris în cadrul bolii este consecința unui hipersplenism legat de splenomegalia voluminoasă și se traduce prin anemie, neutropenie și trombocitopenie (ultima fiind responsabilă de apariția manifestărilor hemoragice într-un număr de cazuri). Biologic, testele funcționale hepatice pot fi alterate. Electromiograma evidențiază aspect de atrofie musculară neurogenă.

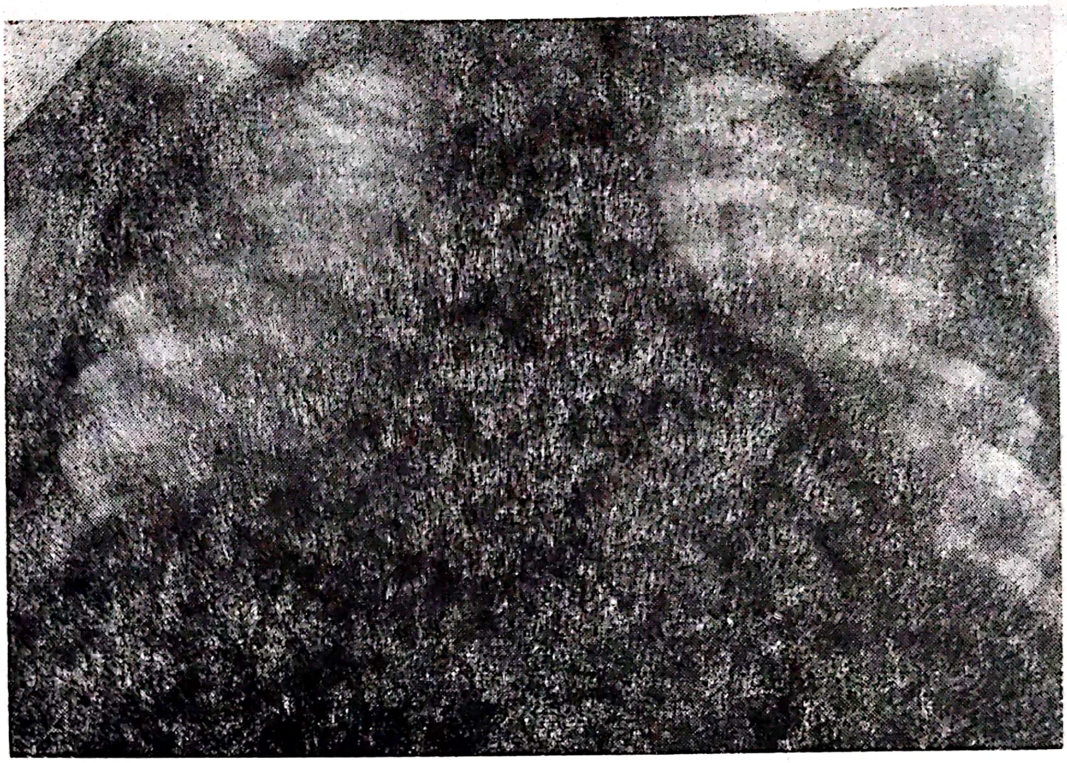


*Fig. 3.57, A.* Boala Neville (tipul F de boală Nimann-Pick). Radiografie pulmonară : aspect pseudogranulic.

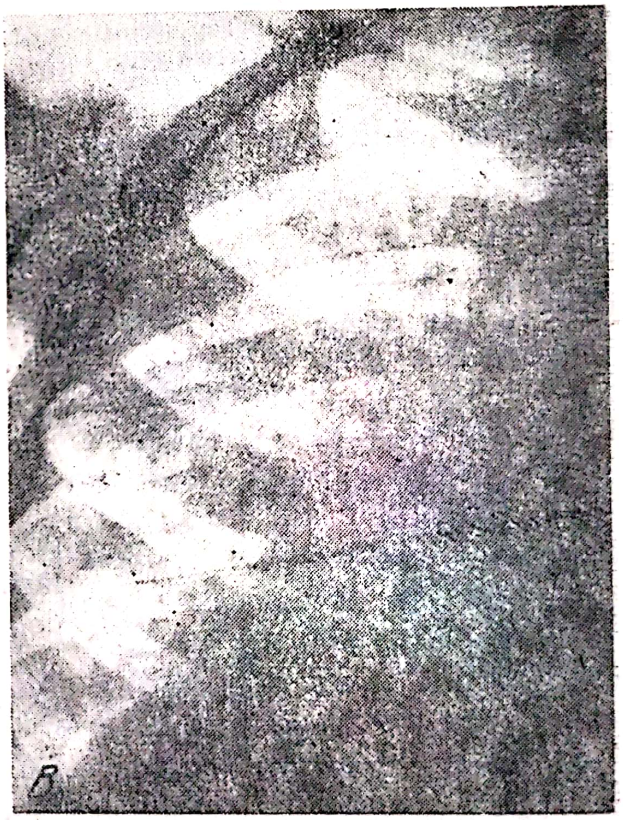


*Fig. 3.57, B.* Boala Neville (tipul F de boală Nimann-Pick). Radiografie pulmonară (imagine mărită). Aspect pseudogranulic.

*Diagnosticul pozitiv* este sugerat de caracterul familial și tabloul clinic al bolii, cu cele trei sindroame descrise. Prezența histocitelor „albastre ca marea" în aspiratul medular în număr mare susține diagnosticul, cu condiția de a exclude o formă secundară de boală (vezi mai jos).

Deficitul de sfingomielinază în culturi de fibroblaști (atunci cînd acesta este prezent) și în absența deficitului, examenele histochimice evidențiind stocarea viscerală de material lipidic (vezi anterior) sînt argumentele ultime ale diagnosticului. Eliminarea urinară de mucopolizaharide acide este inconstantă. Colorațiile citochimice descrise anterior, precum și pozitivitatea colorațiilor tisulare pentru fosfatazele acide sînt utile diagnosticului pozitiv. Biopsia rectală evidențiază balonizarea neuronilor din plexurile vegetative și acumularea de material PAS pozitiv.

*Diagnosticul diferențial* în etapa clinică se face cu alte pneumonii cronice (tuberculoza miliară, bronhopneumonia cronică cu focare micronodulare, pneumoniile micotice, pneumonia uleioasă, pneumonia cu *Pneumocystis carinii,* sarcoidoza, hemosideroza pulmonară idiopatică, carcinomul tiroidian cu metastaze pulmonare miliare, proteinoza pulmonară, microlitiaza alveolară ș.a.). De asemenea, se impune diagnosticul diferențial cu alte cauze de hepatosplenomegalie, precum și diagnosticul diferențial al manifestărilor neuropsihice și sindromului hematologic. Din momentul în care medulograma confirmă prezența histiocitelor „albastre ca marea", diagnosticul diferențial se face practic cu formele secundare de boală, legate de *turnover*-ul celular crescut (de diferite cauze, vezi tabelul 3.59) în care acumularea de ceroid în histiocite se datorește fie depășirii capacității enzimatice (care este însă normală) de metabolizare a produsului astfel acumulat, fie diminuării tranzitorii a activității enzimatice, ca urmare a unor medicamente. În acest cadru, eliminarea unei boli Gaucher (sugerată de sindromul de supraîncărcare viscerală, prezența de celule Gaucher care la colorația PAS dau reacție pozitivă și uneori prezența de histiocite albastre) se face prin evidențierea histochimică a acumulării de glucocerebrozide și deficitului de glucocerebrozidază. Eliminarea unei alte forme de boală Niemann-Pick (în special tipurile C și D) se face histochimic, fiind vorba în acest caz de acumularea de sfingomielină.

*Tabelul 3.59*

**Forme secundare de boală a histiocitelor „albastre ca marea"**

Ceroidolipofuscinoza neuronală cronică (boala Spielmeyer-Vogt)
Gangliozidoza $GM_2$ (tip I: Tay-Sachs)
Boala Niemann-Pick (tip E, forma adultului)
Boala Gaucher
Leucodistrofia metacromatică Scholz-Greenfield
Leucodistrofia cu celule globoide (boala Krabbe)
Boala Wolman
Granulomatoza cronică
Boala Werlhoff
Leucemia granulocitară cronică
*Policitemia vera*
Hemoglobinoze
Diseritropoeza congenitală
Sarcoidoza
Hemocromatoza
Mielomul multiplu
Mucoviscidoza
Sindroame de malabsorbție
Enterite cronice
Malnutriția
Carența de vitamină E
Medicamente: anorexigene, tranchilizante, antireumatice, antileucemice, antihipertensive ș.a.

*Evoluția* bolii este lent progresivă, în general cu atît mai rapidă cu cît debutul este mai precoce, moartea putînd surveni la vîrste diferite (se cunosc cazuri cu supraviețuire îndelungată). Tratamentul bolii rămîne simptomatic. Splenectomia a fost practicată în cazuri izolate, cu rezultate variabile (indicată în severitatea semnelor de hipersplenism).

### 3.7.1.1.3. CEREBROZIDOZE

**A. Boala Gaucher (glucocerebrozidoza, glucozil-ceramidoza).**

Deficitul enzimatic interesează glucocerebrozidaza (o beta-glucozidază lizozomală care scindează glucocerebrozidele în glucoză și ceramidă, prezentă în mod normal în ficat, splină, rinichi, intensin și creier). Ca urmare a deficitului enzimatic are loc o acumulare de glucocerebrozide în celulele reticulare (sistemul reticuloendotelial) din toate organele, predominînd însă în splină, unde precursorul glucocerebrozidului acumulat este globozidul structural al membranei eritrocitare. În sistemul nervos, acumularea de produși anormali constă în glucocerebrozide (avînd ca precursor gangliozidele) și gangliozide $GM_1$ și $GM_3$ și nu apare decît în deficitul enzimatic total (forma infantilă de boală). Elementul histopatologic caracteristic (nu patognomonic însă)*, care traduce acumularea tisulară de glucocerebrozide, este celula Gaucher. Aceasta este o celulă reticulară mare (20—100 µm sau peste), fuziformă, cu unul sau mai mulți nuclei mici, tahicromatici, situați periferic și citoplasma bazofilă, de aspect fibrilar, intens PAS-pozitivă, prezentă în grămezi la nivelul măduvei, ficatului, splinei, ganglionilor, pulmonului, suprarenalei, iar în forma acută infantilă și în creier. În microscopia electronooptică, celula Gaucher conține incluzii particulare reprezentînd lizozomii de supraîncărcare (corpii Gaucher), în interiorul cărora se evidențiază prezența unor structuri tubulare aglomerate în grămezi și care ar reprezenta înseși glucocerebrozidele stocate la acest nivel. Colorațiile acestor celule pentru fosfataza acidă sînt intens pozitive.

Se descriu 3 forme clinice de boală Gaucher : tipul 1 (forma cronică, forma adultului), tipul 2 (forma acută infantilă, forma acută neuropatică) și tipul 3 (forma juvenilă, forma subacută neuropatică).

a) *Tipul 1 (forma cronică fără afectare neurologică).* Deși rară, în frecvență absolută, această formă este cea mai frecventă în cadrul bolii Gaucher. Cea mai mare frecvență a bolii se înregistrează la evrei (1 caz la 2 000—3 500 născuți vii). Întrucît boala debutează frecvent tardiv (deceniile 2—4 de viață) și are evoluție cronică, este cunoscută sub numele de formă „a adultului". Cu toate acestea în 1/3 din cazuri boala debutează în copilărie și chiar în perioada neonatală. Deficitul de glucocerebrozidază (leucocite, culturi de fibroblaști etc.) atinge 10—15% din activitatea enzimatică normală, însă inconstant (frecvent este vorba de o deviere a activității enzimatice în funcție de pH : activitate diminuată la pH 4 și normală la pH 6,5). Manifestările clinice ale bolii traduc în esență supraîncărcarea cu glucocerebrozide la diferite niveluri (splină, ficat, ganglioni, sistem osteoarticular). Splenomegalia este semnul clinic major al bolii, fiind practic constantă, deseori cu evoluție mult timp izolată, cu debut precoce uneori (primele luni de viață) și care în evoluție devine foarte voluminoasă (este una din cele mai mari splenomegalii din întreaga patologie). Ea poate determina pe de o parte tulburări mecanice prin compresie (tulburări digestive și urinare), iar pe altă parte semne de hipersplenism : anemie moderată, hipocromă, normo- sau microcitară (explicată în parte și prin invazia medulară), alături de neutropenie și trombocitopenie (responsabilă de apariția purpurei sau hemoragiilor). Aceste manifestări hematologice, deși sînt în principal descrise la adult, pot apărea și la copil. Hepatomegalia este în general mai puțin marcată, apare mai tîrziu, iar alterarea testelor funcționale hepatice rămîne discretă. Poliadenopatia superficială este inconstantă, ca și afectarea pulmonară, care poate avea traducere exclusiv radiologică (aspect reticular sau micronodular, cu distribuție perihilară) sau poate evolua sub forma unor infecții acute bronhopulmonare recidivante. Semnele de afectare osteoarticulară, prezente în 50—75% din cazuri, pot evolua fără semne clinice (traducere exclusiv radiologică), cu manifestări clinice discrete, deseori neobservate (dureri osoase fugace și ușoare) sau cu manifestări clinice patente : episoade acute inflamatorii osteoarticulare simulînd o osteomielită sau o artrită septică, fracturi patologice, gibozitate. Radiografiile de schelet evidențiază o demineralizare de grad variabil, putînd merge pînă la apariția de imagini geodice, la care se adaugă imagini osteocondensante (în special la nivelul oaselor lungi) și o îngroșare periostală. Anomaliile radiologice pot avea orice localizare (oase lungi, corpi vertebrali, metacarpiene, metatarsiene, falange), însă aspectul cel mai caracteristic îl constituie deformarea „în balon Erlenmeyer“ a extremității inferioare a femurului. Uneori se constată linii de fractură (fracturi spontane în os patologic), care în evoluție se consolidează, însă normal. Ca semne mai puțin frecvente la copil, se notează pigmentația anormală a tegumentelor, de nuanță gri-brună, cu dispoziție la nivelul feței, gîtului și mîinilor (aparentă de obicei după 10—12 ani), precum și *pinguecula* (aria triunghiulară brună, de îngroșare a conjunctivei bulbare, prezentă în special la adult). Sub aspect biologic se constată următoarele : fosfataze acide serice crescute, hipergamaglobulinemie (inconstant), creșterea titrului cerebrozidazelor serice și titrului enzimei de conversie a angiotensinei.

---

* Se cunosc forme de boală cu celule Gaucher absente, după cum invers, celule Gaucher pot apare și în alte situații (leucemie mieloidă cronică, PTI ș.a.).

*Diagnosticul pozitiv* este sugerat de caracterul familial și etnic al bolii, tabloul clinic (dominat în esență de splenomegalie alături de celelalte semne de supraîncărcare), prezența anomaliilor radiologice ale scheletului și eventual pulmonului și prezența celulelor Gaucher în măduvă, ficat, splină (prezente în 50—100% din cazuri, fără a fi însă patognomonice) (fig. 3.58). Confirmarea diagnosticului se face prin studiul activității glucocerebrozidazei (de obicei în leucocite sau culturi de fibroblaști), precum și prin evidențierea histochimică sau prin cromatografie în strat subțire a supraîncărcării viscerale cu glucocerebrozide. Studiul activității enzimatice permite atît depistajul prenatal al bolii (celule amniotice), cît și depistarea heterozigoților (culturi de fibroblaști cutanați).

*Diagnosticul diferențial* se face în cadrul diferitelor cauze de splenomegalie, iar în cadrul bolii Gaucher, cu forma subacută (juvenilă). *Evoluția* bolii este cronică, durînd cîteva decenii în formele cu debut la vîrsta de copil mare. În formele cu debut precoce, durata evoluției este mai scurtă. Sfîrșitul fatal se produce ca urmare a infecțiilor și accidentelor hematologice. *Tratamentul* bolii este în principiu simptomatic, cu rarele excepții în care s-au încercat transplante de organe (splină, rinichi) sau terapie enzimatică substitutivă (extracte purificate de glucozilceramid-betaglucozidază de origine placentară), rezultatele obținute fiind încă incerte. Splenectomia este indicată în prezența fenomenelor de hipersplenism. Durerile osoase beneficiază de repaus, analgezice și tratament steroid, în unele situații fiind necesare măsuri de tratament ortopedic (în general se admite că splenectomia agravează manifestările osoase ale bolii). Infecțiile pulmonare beneficiază de măsurile curente de tratament, inclusiv antibiotice.

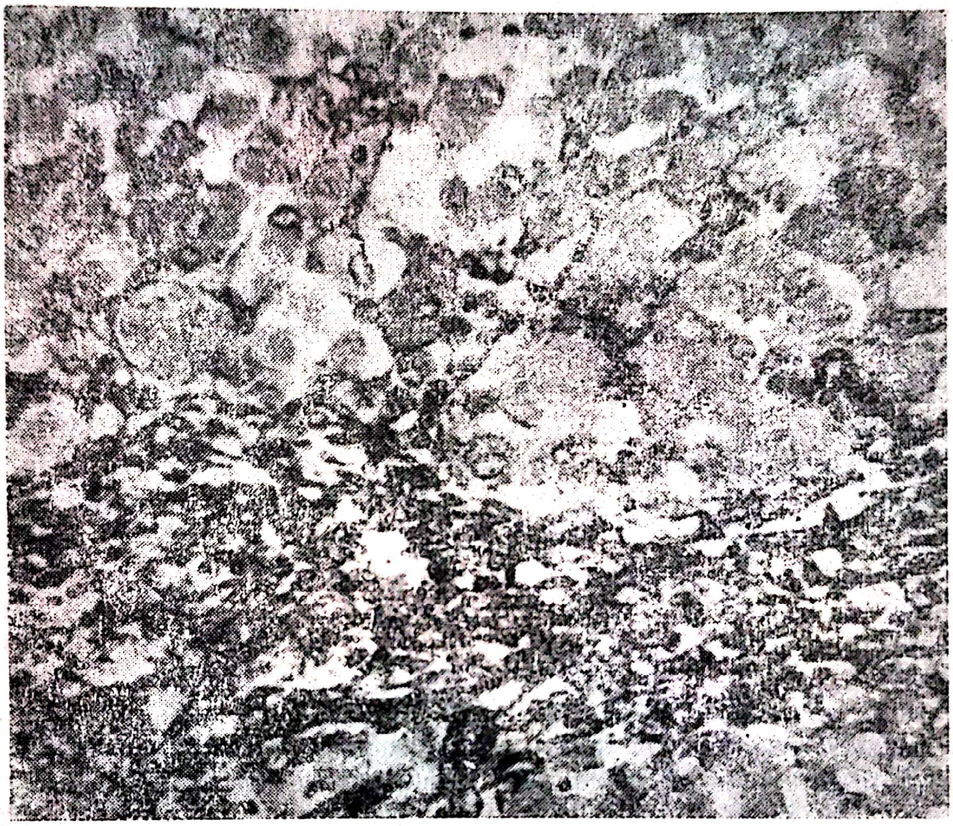


*Fig. 3.58.* Boala Gaucher. Splină. Celulele Gaucher sînt de talie mare și prezintă un aspect fin, granular și fibrilar (după C. Nézelof).

b) *Tipul 2 (forma acută infantilă, forma acută neuropatică).* Ca frecvență această formă reprezintă 17% din cazurile de boală Gaucher. Deficitul de glucocerebrozidază este în acest caz total, generînd leziuni anatomice la nivelul sistemului nervos : infiltrat perivascular cu celule histiocitare de tipul celulelor Gaucher, neuroni balonizați conținînd vacuole, leziuni degenerative neuronale la nivelul nucleilor nervilor cranieni. Pe plan clinic, aceste leziuni determină un sindrom neurologic care domină tabloul bolii. Debutul are loc de obicei în primele 6 luni de viață (în rare cazuri în perioada neonatală, sau mai tîrziu, între 16—18 luni). Splenomegalia este constantă, apare precoce și se dezvoltă progresiv, putînd deveni uneori enormă, însoțindu-se eventual de semne de hipersplenism (de regulă moderate). Hepatomegalia este inconstantă și mai puțin voluminoasă. Poliadenopatia superficială apare în 50% din cazuri. Afectarea pulmonară este rareori prezentă și în aceste cazuri are expresie în principal radiologică (aspect miliar sau reticulonodular). Alături de aceste semne de supraîncărcare viscerală, în perioada de stare a bolii devin dominante semnele de afectare neuropsihică : retard psihic (inițial greu de apreciat), aspect fixat al feței (hipo- sau amimie), strabism, opistotonus, paralizii de nervi cranieni, stridor laringian sau spasme laringiene evoluînd în accese declanșate spontan sau de alimentație, dificultăți de deglutiție, putînd ocaziona repetate bronhopneumonii de aspirație. În evoluție se constituie un sindrom spastic ce conferă copilului un aspect particular : facies inexpresiv, trismus, opistotonus, nistagmus, membrele superioare în flexie, membrele inferioare încrucișate în extensie („în foarfecă"). În 10—15% din cazuri se notează crize convulsive și mai ales crize de hipertonie (de tip tetaniform) spontane sau declanșate de stimuli acustici, luminoși etc. Paralel cu evoluția bolii apar semne de malnutriție care se accentuează progresiv și pusee febrile repetate. Diagnosticul pozitiv se bizuie pe argumentele enumerate deja anterior (vezi forma cronică), exceptînd caracterul etnic al bolii care în acest caz lipsește. Diagnosticul prenatal al bolii devine indicat la gravidele, în a căror familie există deja un caz cunoscut de boală și se face prin dozarea activității enzimatice în culturi de celule amniotice. Confirmarea prenatală a diagnosticului indică la rîndul său întreruperea sarcinii, dată fiind evoluția inexorabilă a bolii.

Heterozigoții pot fi depistați prin determinarea activității enzimatice pe leucocite (nivelurile de activitate a glucocerebrozidazei se situează între cele normale și cele înregistrate la bolnavi). Diagnosticul diferențial devine necesar numai în formele incomplete de boală, caz în care este necesară punerea în discuție a paraliziilor cerebrale de tip spastic, alte cauze de splenomegalie, pneumonii cronice, epilepsie ș.a. *Evoluția bolii* este constant fatală, de regulă înaintea vîrstei de 2 ani, moartea survenind în stare de cașexie, ca urmare a unei pneumonii, unui spasm laringian sau unei aspirații intrabronșice (falsă cale alimentară). *Tratamentul* este simptomatic (tratamentul infecțiilor, prevenirea aspirației intrabronșice, tratamentul convulsiilor, asigurarea nevoilor nutriționale etc.).

c) *Tipul 3 (forma subacută, forma juvenilă),* excepțional de rară, este mai puțin bine definită și are caractere intermediare celor două forme descrise anterior. Debutul poate avea loc oricînd între 6 luni și 12 ani de viață. Manifestările de debut sînt de obicei cele proprii formei cronice (vezi anterior) ; splenomegalia este prezentă constant, eventual însoțită de semne de hipersplenism, în timp ce hepatomegalia, poliadenopatia și manifestările osteoarticulare sînt inconstante și secundare ca importanță. Semnele de afectare neuropsihică, deși pot marca uneori debutul bolii, de cele mai multe ori devin evidente în evoluție și constau în hipertonie extrapiramidală, tremor, diskinezii complexe, sindrom cerebelos, paralizii de nervi cranieni (oculomotor comun în special), tulburări de comportament, convulsii, regres psihic și sindrom piramidal frust. Rareori se notează și în această formă, stridor laringian și tulburări de deglutiție.

Criteriile diagosticului pozitiv sînt comune cu cele ale formei acute infantile, de care este în general greu de separat. Evoluția bolii este progresivă, supravieţuirile nedepăşind 20 de ani (2/3 din cazuri decedează în primii 10 ani). Tratamentul este simptomatic. Diagnosticul prenatal şi depistarea heterozigoţilor sînt posibile prin mijloacele deja arătate la descrierea formelor anterioare.

B. **Boala Krabbe (leucodistrofia cu celule globoide, galactocerebrozidoza).** Deficitul enzimatic interesează galactozilceramid-beta-galactozidaza lizozomală, fiind astfel blocată reacţia normală de clivare a galactocerebrozidului (ceramid-beta-galactozid) în ceramidă şi galactoză. Produşii acumulaţi în exces ca urmare a blocului enzimatic sînt galactocerebrozidul şi lactozilceramida. Întrucît degradarea normală a mielinei urmează această cale metabolică (deficientă în cazul dat), leziunile interesează aproape exclusiv sistemul nervos, în timp ce sindromul de supraîncărcare viscerală lipseşte, tocmai ca urmare a conţinutului în mod normal foarte scăzut de galactocerebrozid, la acest nivel. Leziunile interesează aproape în exclusivitate substanţa albă a sistemului nervos şi se traduc printr-o demielinizare întinsă la nivelul hemisferelor cerebrale şi cerebelului, cu marcată glioză astrocitară. Celulele globoide care constituie caracteristica histopatologică a bolii (de unde şi numele acesteia) sînt celule de origine probabil microglială, rezultînd din fagocitoza mielinei anormale, de formă globulară (destinse), cu diametru de 20—50 μ, multinucleate (cu nucleii împinşi la periferie) şi cu citoplasma eozinofilă (hematoxilină-eozină), intens PAS-pozitivă. Aceste celule sînt dispuse în grămezi situate perivascular, la nivelul nucleilor bazali, nucleilor pontini, substanţa albă cerebeloasă, predominînd în cîmpurile de glioză. Studiul acestor celule în microscopie electronică evidenţiază prezenţa în citoplasmă a unor structuri tubulare pseudocristaliniene, reprezentînd foarte probabil materialul de stocaj. Deşi există totuşi leziuni minime ale substanţei cenuşii corticale, nu se constată o tezaurizare marcată intraneuronală, spre deosebire de alte lipidoze cerebrale. La nivelul nervilor periferici leziunile decelabile în microscopia optică sînt discrete (reducerea numărului fibrelor mielinizate), în timp ce în microscopia electronooptică se constată un aspect care, deşi inconstant, este caracteristic: prezenţa aceloraşi formaţiuni tubulare pseudocristaliniene în macrofage şi celulele Schwann. Este o boală rară, descrisă mai ales la scandinavi şi se transmite autosomal recesiv. Tabloul clinic este dominat de manifestările neuropsihice care au fost separate (Hagberg şi colab.) în trei stadii succesive: stadiul de debut, stadiul de boală constituită şi stadiul avansat.

La debutul bolii, care în mod obişnuit se situează în primele 6 luni de viaţă, se notează hiperexcitabilitate la stimuli externi senzitivi şi senzoriali, tradusă prin crize de hipertonie, tremor şi ţipăt. Se constată de asemenea o moderată hipertonie, diminuarea reflexelor osteotendinoase, oprirea dezvoltării psihomotorii, episoade febrile şi uneori convulsii. În paralel se notează anorexie, vărsături şi stagnare ponderală.

După cîteva săptămîni sau luni se constituie tabloul complet al bolii, care se traduce prin regres psihomotor marcat („stare vegetativă"), tetraplegie spastică (membrele superioare în flexie, cu pumnii strînşi, membrele inferioare în extensie încrucişată, opistotonus) care se accentuează în paroxisme legate de mobilizare sau de alţi stimuli externi. Reflexele osteotendinoase sînt vii şi Babinski prezent. În 2/3 din cazuri se constituie amauroza (atrofie optică), însoţită de nistagmus. Frecvent se notează convulsii tonice sau clonice.

La cîteva luni de la debut, boala atinge stadiul său avansat cînd tabloul se traduce prin cecitate, surditate şi hipertonie de decerebrare (mai rar hipotonie cu areflexie). Puncţia lombară evidenţiază hiperproteinorahie (1—5 g/l), cu creşterea (electroforetic) a albuminelor şi alfa-2-globulinelor şi scăderea beta-globulinelor şi gamaglobulinelor.

Viteza de conducere la nivelul nervilor periferici este precoce scăzută. Diagnosticul se confirmă prin biopsie de filet nervos periferic, dar mai ales prin determinarea nivelului de activitate enzimatică în leucocite sau culturi de fibroblaşti care înregistrează valori între 0—10% din normal (tehnicile sînt prohibitive, utilizînd substraturi naturale radioactive).

*Diagnosticul prenatal* al bolii, ca şi decelarea heterozigoţilor, este realizabil enzimologic.

*Evoluţia* este constant fatală în primii doi ani de viaţă. În afara formei clasice anterior descrise, se cunosc rare cazuri cu debut întîrziat (2—4 ani), în care supravieţuirile pot atinge 13 ani.

*Diagnosticul diferențial,* se face în cadrul leucodistrofiilor cu : leucodistrofia metacromatică (debutează mai tîrziu), boala Pelizaeus-Merzbacher, leucodistrofia sudanofilă congenitală, boala Bernheimer-Seitelberger, boala Van Bogaert-Bertrand (în cazul ultimelor trei, LCR este normal iar neuropatia periferică lipsește).

*Tratamentul* bolii este simptomatic. Dată fiind evoluția constant fatală, diagnosticul intrauterin al bolii autorizează întreruperea cursului sarcinii.

### C. Ceramid-lactozidoza (lactocerebrozidoza)

Boala este excepțional de rară și se datorește deficitului de lactozil-ceramidază (o beta-galactozidază lizozomală care în mod normal scindează ceramid-lactozidul în ceramid-glucoză și galactoză). *Supraîncărcarea* (produsul acumulat în exces) interesează ceramid-lactozidul. Clinic, tabloul este similar unora din formele de boală Gaucher, asociind manifestările neurologice cu cele de supraîncărcare viscerală. *Manifestările neurologice* apar de obicei după vîrsta de doi ani, tabloul constituindu-se progresiv : inițial hipotonie, apoi sindrom spinocerebelos cu hipertonie, hiperreflexie, Babinski pozitiv, ataxie, tremor, nistagmus, retard și apoi regres psihic și diminuarea acuității vizuale (atrofie optică). *Sindromul de supraîncărcare* viscerală se traduce prin splenomegalie, hepatomegalie și eventual poliadenopatie. Manifestările osoase lipsesc. Similitudinea cu boala Gaucher este majorată de prezența unor celule anormale în aspiratul medular (în acest caz însă, cu aspect de celule spumoase) și creșterea fosfatazelor acide serice.

*Diagnosticul de certitudine* este dat de examenul histochimic (ficat, splină) care demonstrează acumularea de lactozilceramid și evidențierea deficitului enzimatic (15% din normal) în culturi de fibroblaști. Diagnosticul heterozigoților ca și depistarea prenatală sînt realizabile enzimologic (culturi de fibroblaști și respectiv culturi de celule amniotice). Evoluția bolii este progresivă, moartea survenind în primul sau primii ani după debut. Tratamentul este simptomatic.

### D. Boala Fabry (angiokeratoma corporis diffusum, ceramid-trihexozidoza)

Deficitul enzimatic se localizează în această boală rară la nivelul tipului A al alfa-galactozidazei lizozomale (activitatea enzimatică reziduală se datorește tipului B al enzimei sinonime, care este indemnă). Deficitul se transmite recesiv X-linkat (sînt afectați exclusiv băieții). Blocul enzimatic întrerupe degradarea normală a glicolipidelor la nivelul legăturii alfa-1-4, produșii acumulați în exces fiind ceramid-trihexozidul (galactozil-galactozil-glucozil-ceramida, care se acumulează în aproape toate țesuturile) și ceramid-dihexozidul (în special digalactozil-ceramida, care se acumulează în rinichi și pancreas). *Evoluția bolii* este de lungă durată, tabloul clinic trecînd schematic prin două stadii succesive : stadiul inițial (care interesează vîrsta copilăriei) și stadiul avansat (interesînd de obicei vîrsta de adult).

*Stadiul inițial* al bolii care durează timp de mai mulți ani se traduce printr-o triadă caracteristică : acroparestezii, crize febrile și dureroase și un sindrom cutaneomucos. *Acroparesteziile* apar între 7 și 10 ani (uneori în primii ani), evoluează în crize durînd minute, ore sau zile, frecvența acestora crescînd progresiv pînă la pubertate, după care diminuează. Crizele de parestezii apar brusc, se însoțesc de dureri la nivelul extremităților, modificări de culoare și temperatură cutanată, transpirații, dilatație venoasă, fiind urmate după cîteva zile de o fină descuamație. În sezonul cald în special, se notează edeme pasagere localizate maleolar sau pretibial, traducînd un dezechilibru vasomotor. *Crizele febrile și dureroase* debutează și se termină brusc, apar mai frecvent la vîrsta pubertății (putînd lipsi de altfel), și se traduc prin febră înaltă (39—40°), dureri abdominale (însoțite de vărsături și diaree), dureri musculare, dureri și tumefacții articulare și semne biologice inflamatorii (hiperleucocitoză, VSH accelerată, hiperfibrinemie, proteina C-reactivă pozitivă, creșterea alfa-2-globulinelor). *Sindromul cutaneomucos* este prezent — cu rare excepții — și apare de regulă între 10 și 15 ani (uneori mai devreme, chiar la nou-născut, sau mai tîrziu). El se traduce prin prezența unor angiokeratoame (angiectazie papuloeritematoasă de pînă la 5 mm, indoloră și nepruriginoasă, cu dispariție doar parțială la vitropresiune și acoperită de o fină scuamă keratozică), cu dispoziție periombilicală, genitală și fesieră cu extensie progresivă (în decurs de cîțiva ani), la nivelul trunchiului și membrelor. Leziunile mucoase se traduc prin prezența angioamelor plane la nivelul mucoasei bucale și unor elemente de tip peteșial la conjunctive. La această triadă caracteristică, se adaugă în acest studiu o *dismorfie evocatoare* (trăsăturile feței sînt grosolane, buzele sînt groase, membrele sînt subțiri și lungi), retardul statural și pubertar și scurtarea tranzitorie și variabilă a intervalului PR pe electrocardiogramă.

Stadiul avansat al bolii este surprins la vîrsta adultă și adaugă manifestărilor precedente, un număr de semne de afectare renală (proteinurie, izostenurie, hematurie microscopică, cilindrurie), în evoluție constituindu-se insuficiență renală cronică cu hipertensiune arterială. Între alte manifestări de apariție tardivă (30—50 de ani) se menționează : insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, hemiplegie, afazie, sindrom cerebelos etc.

*Examenul oftalmologic* (lampă cu fantă) evidențiază prezența unor opacități corneene pulverulente, iar în 1/3 din cazuri, cataractă capsulară posterioară.

*Sedimentul de urină* evidențiază prezența unor celule epiteliale spumoase, sudanofile, birefringente în lumina polarizată. Cromatografia urinară și sanguină evidențiază creșterea glicolipidelor (în special ceramid-trihexozid și ceramid-dihexozid). Diagnosticul se confirmă enzimologic prin demonstrarea unor niveluri de activitate ale ceramid-trihexozidazei (alfa-galactozidaza), care în leucocite, fibroblaști și mucoasă intestinală ating 10—20% din normal, precum și prin studiile bioptice (tegumente, rinichi, intestin), care evidențiază histochimic stocarea anormală de di- și trihexozide, iar electronooptic, prezența unor granule sudanofile birefringente de aspect lamelar.

*Diagnosticul diferențial* se face cu sindromul Raynaud, reumatismul articular acut, eritromelalgia, colagenoze, fucozidoza tip 2 ș.a. Depistarea heterozigoților ca și diagnosticul prenatal sînt realizabile. Evoluția spontană a bolii se face spre moarte în jurul vîrstei de 40—50 de ani.

*Tratamentul* este simptomatic (antihipertensive, carbamazepine pentru crizele dureroase, hemodializă, transplant renal etc.), exceptînd rarele cazuri în care s-a încercat (cu bune rezultate) terapia enzimatică substitutivă (alfa-glucozidază purificată de origine placentară).

### 3.7.1.1.4. SULFATIDOZE

A. **Leucodistrofia metacromatică (Scholz-Greenfield).** Deficitul enzimatic se transmite autosomal recesiv și interesează arilsulfataza A, determinînd acumularea de sulfatide în substanța albă cerebrală, nervii periferici, rinichi, ficat etc. Anatomic se constată o demielinizare cerebrală difuză, proliferare glială și prezența de granule sudanofile metacromatice (la colorația cu crezil-violet) legate de acumularea de sulfatide. La nivelul nervilor periferici, alături de demielinizarea variabilă, se constată prezența de granulații metacromatice în celulele Schwann și macrofage.

Boala înbracă trei forme clinice : forma infantilă tardivă, forma juvenilă, forma adultului.

*Forma infantilă tardivă* este cea mai frecventă și debutează între 1 și 2 ani (sub 4 ani în orice caz), tabolul clinic fiind tradus în esență prin manifestări neuropsihice. *Într-o primă etapă,* manifestările neurologice se traduc fie printr-o neuropatie periferică (hipotonie marcată și generalizată cu diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase, mai rar cu reflexe vii și Babinski prezent și întîrzierea sau absența achizițiilor motorii corespunzătoare vîrstei : susținerea capului, susținerea corpului așezat sau în ortostatism, mers etc.), fie — dimpotrivă — printr-un sindrom piramidal de tip diplegie sau tetraplegie spastică cu Babinski prezent, fără reflexe osteotendinoase exagerate. Oricăruia dintre cele două tablouri precedente i se poate asocia un sindrom ataxic. Manifestările psihice ale acestei prime etape apar ceva mai tîrziu și se traduc prin : apatie, lipsă de interes pentru mediu, hiperexcitabilitate și țipăt strident în crize (predominant nocturne, legate de durerile provocate de afectarea rădăcinilor și nervilor periferici). *Într-o a doua etapă* evolutivă, ce survine la interval de 18—24 de luni, se constată tetraplegia spastică cu cecitate (degenerescență maculară cu prezența la acest nivel a unei pete cenușii centrată de o zonă roșie-cireșie) și surditate. Reflexele osteotendinoase sînt abolite. Pe acest fond, survin frecvent paroxisme tetaniforme de accentuare a hipertoniei, însoțite de opistotonus și țipete. Convulsiile sînt rare și tardive. Regresul psihic se accentuează progresiv, bolnavul pierzînd complet contactul cu mediul. *În stadiul final al evoluției,* alături de rigiditatea de decerebrare cu demență, surditate și cecitate, se adaugă semnele afectării bulbare : tulburări de deglutiție (risc de cale falsă alimentară), tulburări respiratorii ș.a., moartea survenind în cașexie însoțită de suprainfecție, după un interval de 2—4 ani de evoluție.

*În forma juvenilă* a bolii, care este mult mai rară, debutul are loc între 5 și 10 ani prin tulburări psihice (labilitate emoțională, dificultăți școlare) care pot fi precedate sau urmate de apariția tulburărilor neurologice (tablou de poliradiculonevrită, convulsii, diminuarea acuității vizuale). În evoluție, se constituie tetraplegia spastică cu hiperreflexie și Babinski prezent, demență, surditate și cecitate, moartea survenind după 4—6 ani de la debut. *Diagnosticul* este sugerat de caracterul familial al bolii și tabloul clinic de leucodistrofie (regres psihic, neuropatie periferică cu semne piramidale și atrofie optică). Dintre explorările paraclinice, în sprijinul diagnosticului vin hiperproteinorahia (1—2 g/l), reducerea vitezei de conducere nervoasă (sub 20 m/sec), prezența granulațiilor metacromatice în celulele epiteliale din sedimentul de urină și sulfatiduria (biochimic sau cromatografic). Confirmarea diagnosticului se face prin evidențierea lipsei de activitate a arilsulfatazei A în leucocite, iar în absența acestei investigații — prin biopsia de nerv periferic (demielinizare și granulații metacromatice în fagocitele perivasculare). În cadrul diagnosticului diferențial se impune discutarea bolii Werdnig-Hoffman, a altor cauze de sindrom piramidal sau regres psihic, a poliradiculonevritei Guillain-Barré sau altor leucodistrofii (ex. : boala Krabbe). Evoluția este constant fatală, iar tratamentul este simptomatic. Depistarea heterozigoților, ca și diagnosticul prenatal sînt posibile (necesare sfatului genetic sau întreruperii cursului sarcinii).

B. **Mucosulfatidoza (boala Austin).** Deficitul enzimatic interesează arilsulfatazele A, B și C din creier, ficat, rinichi. Boala se transmite autosomal recesiv. Histochimic, anatomopatologic și clinic se asociază elemente de leucodistrofie metacromatică (legate de deficitul arilsulfatazei „A“) și elemente de mucopolizaharidoză (legate de deficitul arilsulfatazei „B“). Acumularea metabolică anormală se face cu sulfatide, mucopolizaharide acide (heparan-sulfat, dermatan-sulfat, condroitin-sulfat) și gangliozide. Boala *debutează între 1 și 2 ani* de viață și se traduce clinic prin trei categorii de manifestări : manifestări neuropsihice evocînd o formă infantilă tardivă de leucodistrofie metacromatică (vezi anterior), un sindrom dismorfic de tip hurlerian (trăsături grosolane, buze groase, frunte îngustă cu implantare joasă a părului, nas „în șa“ cu narinele orientate în plan frontal, gît scurt, torace evazat cu stern proeminent, mînă pătrată, hepatosplenomegalie) și ihtioză. *Explorările paraclinice* evidențiază hiperproteinorahie, prezența granulațiilor Alder-Reilly în leucocite, eliminarea urinară de sulfatide și mucopolizaharide acide, diminuarea vitezei de conducere nervoasă, modificări radiologice ale scheletului (vertebre ovoidale, îngroșarea corticalei și lățirea humerusului, metacarpienelor, coastelor etc.), și prezența granulațiilor metacromatice în celulele sedimentului de urină. *Diagnosticul* se confirmă prin evidențierea deficitului enzimatic (leucocite, plasmă, urină, ficat, fibroblaști în cultură) sau — în lipsa explorării enzimatice — prin studiul histologic și histochimic practicat pe ficat sau nerv periferic. În cadrul *diagnosticului diferen-*

*ţial*, se impun a fi discutate următoarele entităţi : leucodistrofia metacromatică, sindromul Sjögren-Larson, gangliozidozele $GM_1$ tip I şi $GM_3$, mucolipidoza tip II, fucozidoza, manozidoza. Evoluţia bolii este constant fatală, supravieţuirile putînd atinge 12 ani.

### 3.7.1.1.5. GANGLIOZIDOZE

A. **Gangliozidoza generalizată $GM_3$**. Deficitul enzimatic interesează $GM_3$ — UDP — N acetil-galactozaminil-transferaza, enzimă extralizozomală implicată în sinteza $GM_3$ (precursorul metabolic fiind $GM_3$). Ca urmare, în creier şi ficat (în special), se acumulează $GM_3$ şi $GD_3$, cu absenţa homologilor superiori. Boala se transmite recesiv legat de sex. Anatomic se constată degenerescenţă spongioasă a substanţei albe din cortex, cerebel şi trunchiul cerebral, anomalii ale mielinizării (corp calos, centrul oval) şi prezenţa de incluzii în astrocite. *Tabloul clinic* asociază semne neuropsihice cu semne de supraîncărcare viscerală şi un sindrom dismorfic. Manifestările neuropsihice apar imediat după naştere şi se traduc prin sindrom hipoton cu absenţa reflexelor arhaice, retardare psihomotorie, convulsii, iar în final rigiditate de decerebrare. *Sindromul visceral* de supraîncărcare este tradus prin hepatosplenomegalie şi eventual cardiomegalie cu sufluri şi modificări ECG. *Sindromul dismorfic* predomină la nivelul feţei (trăsături grosolane, nas „în şa", macroglosie, urechi jos implantate, hipertrofie gingivală etc.), alături de mîna pătrată şi „în grifă", hipertricoză, hernii (inghinale, ombilicale). *Anomaliile radiologice* ale scheletului lipsesc, ca şi degenerescenţa maculară.

Diagnosticul se confirmă prin demonstrarea histochimică a acumulării de gangliozide $GM_3$ şi $GD_3$ (ficat, creier) şi evidenţierea deficitului enzimatic pe homogenate de creier şi ficat. Diagnosticul diferenţial se face cu hipotiroidia, mucopolizaharidozele, boala Niemann-Pick tip A, forma acută infantilă de boală Gaucher, precum şi sindroamele pseudohurleriene (mucosulfatidoza, gangliozidoza $GM_1$ tip I, mucolipidoza tip II, fucozidoza, manozidoza). Evoluţia bolii este constant fatală după un interval de timp variabil. Tratamentul este simptomatic.

B. **Gangliozidozele $GM_2$**. În funcţie de natura şi gradul deficitului enzimatic se descriu în acest cadru 3 forme de boală : tipul I (boala Tay-Sachs), tipul II (boala Sandhoff) şi tipul III (boala Bernheimer-Seitelberger).

a) *Tipul I (boala Tay-Sachs ; idioţia amaurotică infantilă)*. Deficitul enzimatic interesează hexozaminidaza „A" enzimă lizozomală termolabilă, implicată în scindarea catabolică a N-acetil-galactozaminei terminale din molecula de gangliozide $GM_2$ (vezi fig. 3.59). Produşii acumulaţi în exces aparţin clasei de gangliozide $GM_2$ (N-acetilgalactozaminil-galactozil-glucozilceramid), leziunile fiind exclusiv neurologice (viscerele rămîn indemne). Boala se transmite autosomal recesiv, frecvenţa sa globală fiind de 1/500 000 (mult mai frecventă la evreii originari din Europa răsăriteană : 1/6 000 naşteri). Leziunile anatomopatologice interesează creierul, coarnele anterioare ale măduvei, retina, plexurile vegetative. Creierul este mărit în volum şi greutate putînd atinge pînă la 2 kg (megalencefalie), în timp ce trunchiul cerebral și cerebelul sînt atrofice. Neuronii apar „balonizați“ (urmare a stocării de gangliozide) și rarefiați (fig. 3.59). Coexistă o reacție glială cu demielinizare difuză. În microscopia electronooptică se constată prezența „corpilor membranoși“ în citoplasma neuronală, precum și în ficat și alte organe (corpusculi de 0,5—2 μm, constituiți din membrane dispuse „în bulb de ceapă“).

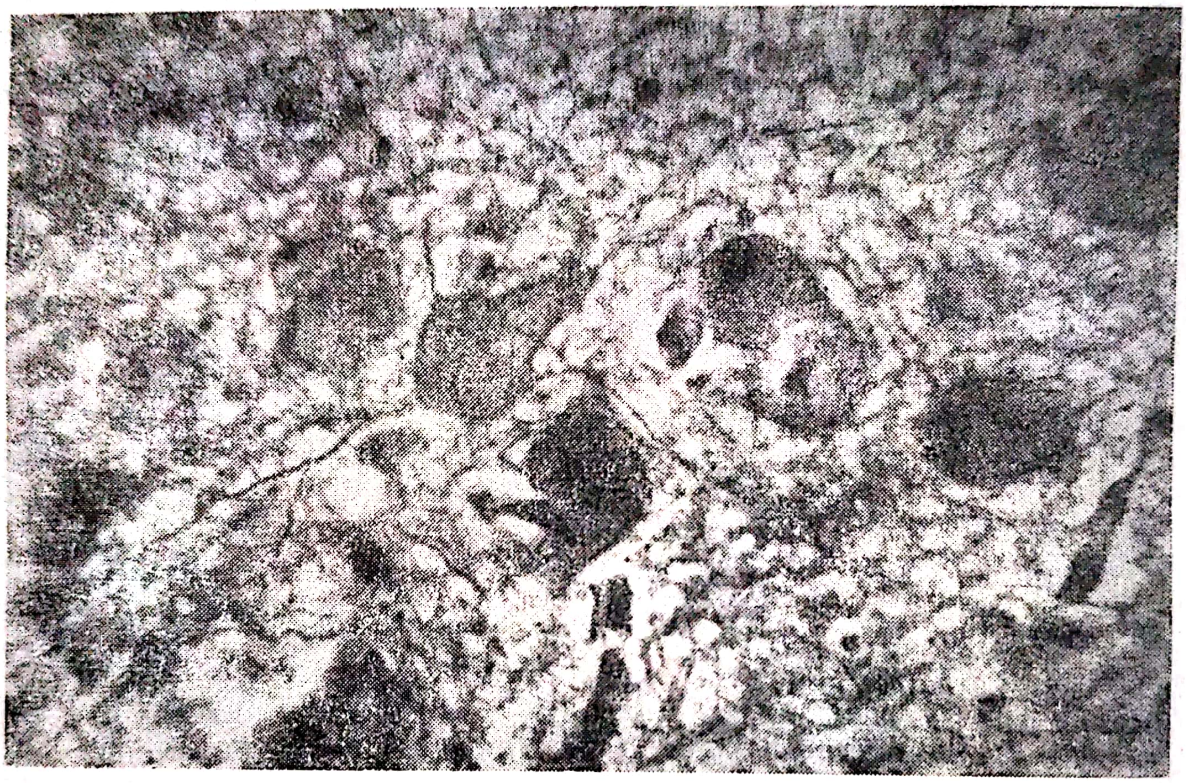


*Fig. 3.59.* Boala Tay-Sachs. Scoarță cerebrală. Impregnație argentică. Neuroni balonizați și neurofibrile foarte alterate (după E. Bargeton-Farkas).

*Debutul bolii* are loc de regulă după un interval liber postnatal de 3—6 luni. Primele manifestări clinice se traduc prin hiperexcitabilitate exagerată la stimulii senzitivi și senzoriali (extensie tonică bruscă a capului, trunchiului și membrelor superioare, cu triplă retracție a membrelor inferioare, la stimulii tactili, acustici sau luminoși de intensitate medie, îmbrăcînd aspectul unor crize de tresărire însoțită de mișcări sacadate ale membrelor). La acestea se adaugă convulsii mioclonice sau crize de rîs nemotivat. Progresiv, devine evident retardul psihomotor (apatie, dezinteres față de mediu, diminuarea motilității spontane, absența achizițiilor psihomotorii ale vîrstei) și diminuarea acuității vizuale (copilul nu fixează și nu urmărește, nu are reacție de clipit la lumină sau amenințare). Examenul obiectiv evidențiază hipotonie cu hiporeflexie osteotendinoasă. Începînd cu cel de al 2-lea an de viață, tabloul clinic de idioție amaurotică este complet constituit și se traduce prin regres psihic (pierderea achizițiilor neuropsihice), cecitate, mișcări oculare anormale și neconjugate (nistagmiforme sau nu), convulsii și tetraplegie spastică cu crize de hipertonie de tip tetaniform, declanșate de stimulii banali. La aceste manifestări se adaugă megalencefalia (creșterea anormală a perimetrului cranian după vîrsta de un an) și semnele de malnutriție.

*Radiografia* în craniu evidențiază macrocrania cu dehiscență de suturi, traducînd megalencefalia.

*Examenul fundului de ochi* poate evidenția încă de la sfîrșitul primei luni de viață prezența petei roșii cireșii la nivel macular (acest aspect deși nu este patognomonic, apare în 90% din cazuri, putînd să se constituie uneori tardiv sau putînd să dispară în al 2-lea an de viață ca urmare a atrofiei optice).

*EEG* evidențiază alterații diverse, luînd uneori aspectul de hipsaritmie. Electroretinograma și lichidul cefalorahidian sînt normale. Biologic se notează un număr de modificări nespecifice : creșterea transaminazelor, lactic-dehidrogenazei, scăderea activității fructozo-1-P-aldolazei hepatice ș.a.

*Diagnosticul* este confirmat prin evidențierea deficitului de hexozaminidază „A" (leucocite, fibroblaști în cultură), precum și prin biopsia de mucoasă rectală care permite evidențierea „balonizării" neuronilor din plexurile mienterice, a „corpilor membranoși" citoplasmatici (microscopie electronică) și supraîncărcării cu lipide PAS pozitive reprezentate (histochimic) de gangliozide $GM_2$. Diagnosticul diferențial se face cu alte encefolopatii metabolice (gangliozidoze și în special boala Sandhoff, boala Niemann-Pick) sau nemetabolice, precum și cu hidrocefalia, hematomul subdural etc. Depistarea heterozigoților ca și diagnosticul prenatal al bolii se face prin studiul activității enzimatice (culturi de fibroblaști și respectiv celule amniotice), permițînd sfatul genetic sau întreruperea cursului sarcinii.

*Evoluția* bolii este constant fatală, durata medie de supraviețuire fiind de 2 ani și 5 luni. Moartea se produce prin suprainfecție sau falsă cale alimentară. Tratamentul este simptomatic.

b) *Tipul II (boala Sandhoff).* Deficitul enzimatic interesează hexozaminidazele „A" și „B" lizozomale (hexozaminidaza „C", izoenzimă extralizozomală, este normală). Boala se transmite autosomal recesiv. Ca urmare a deficitului asociat a celor două izoenzime se produce o dublă supraîncărcare lipidică și anume : $GM_2$ și asialo-$GM_2$ pe de o parte și globozid pe de alta (acumularea de globozid este urmarea deficitului de hexozaminidază „B", care în mod normal clivează radicalul N-acetilgalactozamină din molecula de globozid). Supraîncărcarea interesează creierul ($GM_2$, asialo-$GM_2$, globozid) și viscerele (ficat, splină, rinichi). Leziunile anatomopatologice cerebrale sînt similare celor din boala Tay-Sachs (boala Sandhoff reprezintă de fapt o variantă a bolii Tay-Sachs). Însuși tabloul clinic al bolii este de altfel identic aceluia din boala Tay-Sachs, la care însă se adaugă hepatosplenomegalia, ca semn de supraîncărcare viscerală. Globozidul (ceramid-tetrahexozid) este crescut atît în sînge, cît și în urină. Studiile histochimice și ultrastructurale, pe fragment de ficat prelevat bioptic, evidențiază tezaurizarea lipidică din grupul celor discutate anterior. Certitudinea diagnosticului este dată de evidențierea celor două deficite enzimatice asociate (leucocite, fibroblaști în cultură), care permite atît depistarea heterozigoților (activitatea enzimatică în culturi de fibroblaști atinge 50%) cît și diagnosticul prenatal (culturi de celule amniotice). *Evoluția* este identică bolii Tay-Sachs. *Tratamentul* este simptomatic.

c) *Tipul III (boala Bernheimer—Seitelberger ; gangliozidoza $GM_2$ cu debut tardiv).* Deficitul interesează hexozaminidaza „A" și este parțial (uneori la fel de sever ca în boala Tay—Sachs). Transmisia bolii este autosomal recesivă. Supraîncărcarea cerebrală cu gangliozide GM$_2$, ce are loc ca urmare a deficitului enzimatic, este comparativ mai puțin importantă față de boala Tay-Sachs și boala Sandhoff. Se descriu două forme clinice de boală : forma infantilă tardivă (debut în al 2-lea an de viață) și forma juvenilă (debut între 4 și 9 ani).

La debut tabloul clinic asociază dizartrie, hiperexcitabilitate motorie la stimuli (vezi boala Tay-Sachs), dezechilibru și mers nesigur cu căderi frecvente, legate de un sindrom ataxic. În perioada de stare a bolii tabloul este de idioție amaurotică ; regres psihic pînă la demență, sindrom spastic (paraplegie sau tetraplegie spastică), sindrom ataxic, convulsii și amauroză. Examenul fundului de ochi evidențiază pata roșie-cireșie maculară (inconstant), o retinită pigmentară sau un aspect de atrofie optică.

Diagnosticul se confirmă prin biopsie de mucoasă rectală și evidențierea deficitului de hexozaminidază „A“ (vezi boala Tay-Sachs). Evoluția bolii este constant fatală după un interval de 2—6 ani în forma infantilă tardivă și 4—10 ani în forma juvenilă. Tratamentul este simptomatic.

### C. Gangliozidozele GM$_1$

a. *Tipul I (boala Norman-Landing).* Deficitul enzimatic interesează o beta-galactozidază care prin ruperea unei molecule de galactoză din gangliozidele GM$_1$ intervine în mod normal în transformarea acestora în gangliozide GM$_2$ precum și în catabolizarea glicoproteinelor, oligo- și mucopolizaharidelor (vezi fig. 3.53).

Transmisia bolii se face recesiv autosomal.

Supraîncărcarea metabolică are loc la nivel cerebral (GM$_1$ și asialo-GM$_1$) și în mai mică măsură în viscere (ficat, splină, rinichi, unde se stochează în plus și mucopolizaharide și oligozaharide). Leziunile histopatologice se traduc prin balonizare neuronală (creier, celule ganglionare rectale), ca urmare a stocării de material PAS-pozitiv, care în microscopie electronooptică realizează aspectul de „corpi membranoși“ citoplasmatici. La nivel visceral (ficat, rinichi), precum și în măduvă, se găsesc numeroase histiocite spumoase și celule parenchimatoase vacuolizate, ca urmare a distensiei lizozomale prin stocaj anormal.

*Clinic,* boala poate debuta în perioada neonatală sau în primele luni. Tabloul clinic asociază trei categorii de manifestări : sindromul dismorfic, semnele de supraîncărcare viscerală și semnele neuropsihice de tip idioție amaurotică. *Dismorfia* se traduce prin trăsături grosolane, bose frontale, *epicantus,* hipertelorism, macroglosie, păr jos implantat, buze groase, hipertrofie gingivală, mîna pătrată, limitarea mobilității în marile articulații, cifoscolioză, la care se asociază edeme ale extremităților. *Semnele de supraîncărcare* viscerală se traduc prin hepatomegalie (frecventă, precoce și voluminoasă), splenomegalie moderată (1/2 din cazuri), poliadenopatie, afectare pulmonară manifestă clinic (sindrom funcțional respirator și pneumonii recidivante sau avînd o traducere exclusiv radiologică). *Manifestările neuropsihice* se traduc la început prin întîrziere psihomotorie, hipotonie și hiperexcitabilitate la stimuli (crize de tresărire la stimuli banali, inclusiv acustici, de unde noțiunea de „hiperacuzie“). Aceste manifestări inițiale, uneori greu de apreciat, debutează precoce în primele săptămîni de viață. Către vîrsta de 7—8 luni tabloul clinic de idioție amaurotică este deja constituit și se traduce prin demență (urmare a regresului psihomotor rapid), amauroză (care apare încă din primele luni însoțită de strabism și mișcări oculare anormale), înlocuirea sindromului hipoton inițial cu o tetraplegie spastică și convulsii. Convulsiile apar în general după vîrsta de 6 luni, iar în al 2-lea an de viață devin foarte frecvente. Examenul de urină evidențiază prezența galacto-oligozaharidelor. Examenul oftalmologic demonstrează prezența opacităților corneene, iar în 1/2 din cazuri prezența unei pete roșii-cireșii maculare (pot coexista atrofia nervului optic, hemoragii sau edem retinian). Hemograma evidențiază prezența în număr mare a limfocitelor vacuolate, precum și granulațiile Alder-Reilly în polinucleare. Medulograma pune în evidență prezența unor celule spumoase (similare celulelor Pick) și a unui mare număr de mononucleare vacuolate. Examenul radiografic al scheletului este de mare importanță și evidențiază un număr de aspecte parțial similare celor din mucopolizaharidoze : hipoplazia unghiului anterosuperior a corpilor vertebrali din regiunea dorsală inferioară și lombară superioară (aspect ovoidal sau ascuțit, de obicei la nivelul marginii anterioare a vertebrei $L_1$, în incidența de profil), craniomegalie cu densificarea bazei și adîncirea șeii turcești, coaste „în paletă“, lărgirea aripilor iliace cu aplatizarea cotilului, luxație de șold, scurtarea și demineralizarea oaselor lungi ca și metacarpienelor și falangelor, cu lărgirea canalului medular.

Confirmarea diagnosticului se face prin studiul morfologic, histochimic și ultrastructural, practicat pe fragment bioptic de ficat (sau biopsie rectală), dar mai ales prin evidențierea activității nule e betagalactozidazei în leucocite sau culturi de fibroblaști. În cadrul diagnosticului diferențial se vor discuta mucopolizaharidozele, celelalte sfingolipidoze (gangliozidozele $GM_2$ și $GM_3$, forma infantilă de boală Gaucher, boala Niemann-Pick, mucosulfatidoza), precum și mucolipidoza tip II, fucozidoza și manozidoza. Prin studiul activității enzimatice este posibilă atît depistarea heterozigoților (în vederea sfatului genetic), precum și diagnosticul intrauterin al bolii (întreruperea cursului sarcinii, întrucît boala este constant fatală). Evoluția bolii este progresivă, conducînd în stadiul său ultim la rigiditate de decerebrare, cecitate, surditate, cașexie și frecvente suprainfecții respiratorii, legate de obicei de aspirația intrabronșică. Moartea survine de regulă în primii 2 ani de viață. Tratamentul este simptomatic.

b. *Tipul II (forma infantilă tardivă sau juvenilă)*. Ca și în boala Norman-Landing deficitul interesează o beta-galactozidază, diferită însă prin pH-ul optim de activitate. Transmisia bolii se face recesiv autosomal. Supraîncărcarea metabolică este predominant neuronală și interesează gangliozidele $GM_1$ și asialo-$GM_1$. Supraîncărcarea viscerală este, din contră, foarte discretă (gangliozide, mucopolizaharide). Debutul bolii are loc de obicei în al doilea an de viață, tabloul clinic fiind tradus în exclusivitate prin manifestări neuropsihice (dismorfie și semnele de supraîncărcare viscerală, clinic evidente, lipsesc).

Manifestările inițiale ale bolii constau de obicei în ataxie și stagnarea dezvoltării psihomotorii, însoțite de hiperexcitabilitate motorie la stimuli („hiperacuzie“) și hipotonie cu reflexe osteotendinoase păstrate. În evoluție apare amauroza (către 2 ani) și se constituie o tetraplegie spastică însoțită de epilepsie, realizînd un tablou de idioție amaurotică. Explorările paraclinice evidențiază eliminarea urinară de mucopolizaharide, prezența limfocitelor vacuolate în sîngele periferic și histiocitelor spumoase în măduvă, anomalii difuze electroencefalografice și modificări radiologice de schelet, similare tipului 1 descris anterior.

Examenul oftalmologic (inclusiv fundul de ochi) este normal.

Diagnosticul de certitudine este făcut prin studiul histologic și histochimic pe fragment de ficat și, mai ales, prin evidențierea activității nule a beta-galactozidazei în leucocite. Evoluția bolii este progresivă, moartea survenind între 3 și 10 ani, de obicei prin bronhopneumonie sau stare de rău convulsiv. Tratamentul este simptomatic.

### 3.7.1.2. CEROIDOLIPOFUSCINOZE

Sub acest nume sînt descrise un grup de anomalii genetice ale metabolismului lipopigmenților (lipofuscină și ceroid) legate de anomalii ale enzimelor lizozomale, cu o transmitere autosomal recesivă. Sediul intralizozomal al deficitului pare demonstrat de sediul identic al stocării de lipopigmenți, care ca distribuție interesează neuronii, precum și celulele peretelui vascular (celule endoteliale, pericite) de la nivelul viscerelor. Întrucît lipopigmenții ar rezulta din oxidarea acizilor grași polinesaturați, deficitele primare probabile țin fie de scăderea puterii antioxidante a vitaminei E, fie de un deficit de mieloperoxidază lizozomală.

Anatomic, stocarea de lipopigmenți la nivelul sistemului nervos se traduce în esență prin rarefacție și balonizare neuronală și poate fi demonstrată prin autofluorescență, colorație cu negru-Sudan B, insolubilitate în solvenți lipidici și studiul în microscopie electronică, care evidențiază prezența a trei tipuri de depozite lizozomale : corpi recurbați, depozite „în amprentă digitală“ și depozite granuloase.

Sub aspect clinic, în cadrul ceroidolipofuscinozelor sînt cunoscute în prezent 4 forme distincte de boală.

#### 3.7.1.2.1. FORMA INFANTILĂ DE CEROIDOLIPOFUSCINOZĂ NEURONALĂ (SANTAVUORI, 1973)

Este o boală foarte rară, cu debut după vîrsta de 1 an și tradusă inițial prin convulsii și ataxie. În evoluție se constituie un regres psihic sever, la care se adaugă amauroză (tablou de idioție amaurotică), un sindrom ataxopiramidal, epilepsie și microcefalie (legată de o atrofie importantă cerebrală și cerebeloasă). Examenul fundului de ochi evidențiază atrofie retiniană, care se traduce și prin modificări ale electroretinogramei. Evoluția bolii este progresivă la moarte (după 1—3 ani). Nu există tratament specific.

#### 3.7.1.2.2. CEROIDOLIPOFUSCINOZA NEURONALĂ ACUTĂ (BOALA BIELCHOWSKY-JANSKY)

Debutul bolii în această formă se situează între 2 și 5 ani (este o formă infantilă tardivă de idioție amaurotică), primele manifestări constînd în convulsii și ataxie, care poate avea diferite grade de severitate și poate fi eronat interpretată ca fiind consecința efectului advers al terapiei anticonvulsivante. La acest tablou inițial se adaugă în evoluție degradare psihică, un sindrom spastic (sindrom ataxopiramidal), semne extrapiramidale, amauroză, microcefalie, semne de malnutriție, hirsutism, seboree. Hemograma pune în evidență prezența a numeroase limfocite vacuolate care în microscopia electronică prezintă depozite de aspect evocator (vezi anterior) și care fac diagnosticul practic sigur. Electroretinograma este alterată, iar examenul fundului de ochi evidențiază atrofie optică și retiniană. Activitatea mieloperoxidazei leucocitare este deficitară, iar examenul histologic, histochimic și ultrastructural (biopsie cutanată, musculară, rectală, cerebrală, intestinală) demonstrează stocarea de lipopigmenți. Evoluția bolii este progresivă. Decesul survine după 3—5 ani. Nu există tratament specific al bolii.

### 3.7.1.2.3. CEROIDOLIPOFUSCINOZA NEURONALĂ CRONICĂ (BOALA SPIELMEYER-VOGT)

Boala debutează între 6 și 14 ani prin convulsii, reducerea acuității vizuale sau regres psihic. În evoluție amauroza se constituie relativ rapid (săptămîni sau luni de la debut), în timp ce degradarea psihică este lentă (ani), realizînd în final un tablou de idioție amaurotică, la care se adaugă convulsii, semne piramidale (spasticitate), extrapiramidale și uneori un sindrom cerebelos. În sîngele periferic se constată numeroase limfocite vacuolate. Viteza de conducere nervoasă poate fi scăzută. Examenul fundului de ochi evidențiază (exceptînd stadiul de debut) atrofie optică și retiniană, degenerescență maculară și depunerea de pigment în periferia retinei. Mieloperoxidaza leucocitară are activitate scăzută. Studiile histologice, histochimice și ultrastructurale pe piese de biopsie evidențiază modificări identice celor descrise anterior și permit confirmarea diagnosticului. Evoluția bolii este lent progresivă, moartea survenind după 6—12 ani. Tratamentul este simptomatic.

### 3.7.1.2.4. BOALA KUFS

Boala Kufs reprezintă forma de ceroidolipofuscinoză a adultului. Debutul are loc după vîrsta de 12 ani. Degradarea psihică se constituie lent (ani), sindromul ataxopiramidal este frust, iar amauroza lipsește. Mieloperoxidaza leucocitară este deficientă. Supraviețuirile pot atinge 35 de ani sau mai mult.

### 3.7.1.3. ALTE AFECȚIUNI

### 3.7.1.3.1. BOALA REFSUM (HEREDOPATIA ATACTICA POLINEURITIFORMIS)

Boala se transmite autosomal recesiv și este legată de un deficit al enzimelor responsabile de oxidarea acizilor grași beta-metilați. Ca urmare a deficitului, acești acizi grași de origine alimentară se acumulează în țesuturi sub forma de esteri ai trigliceridelor și colesterolului. Dependent de *habitus*-ul alimentar, acumularea interesează în cele mai multe cazuri acidul fitanic (posibil însă și alți acizi grași beta-metilați).

Anatomic se constată următoarele :

1. leziuni de polinevrită interstițială hipertrofică cu hipertrofie neregulată (nodulară) a trunchiurilor nervoase, proliferare „în bulb de ceapă“ a celulelor Schwann și reducerea numărului de fibre mielinizate. În microscopia electronooptică celulele Schwann conțin incluzii citoplasmatice osmiofile rotunde sau lamelare și incluzii mitocondriale de aspect cristalin ; anterograd, aceste leziuni primare determină amiotrofie neurogenă, iar retrograd — degenerescența celulelor din coarnele anterioare ale măduvei și atrofia cordoanelor posterioare ;
2. leziuni cerebrale localizate mai ales în trunchiul cerebral și nucleul dințat ;
3. leziunile cardiace — prezente în 1/2 din cazuri — se traduc printr-o cardiopatie hipertrofică sau obstructivă cu plaje de fibroză sau fibroelastoză ;
4. supraîncărcarea lipidică interesează de asemenea ficatul, rinichiul ș.a.

Debutul bolii este insidios (rareori acut) și se situează în mod obișnuit între 10 și 30 de ani. În perioada de stare a bolii tabloul clinic se traduce printr-o triadă caracteristică : degenerescență tapetoretiniană, polinevrită și ataxie, la care se adaugă un număr de manifestări asociate. Degenerescența tapetoretiniană, prima în ordine cronologică de apariție, se traduce prin : hemeralopie, reducerea cîmpului vizual, modificări ale electroretinogramei, retinită pigmentară și eventual atrofie optică sau cataractă.

Polinevrita este tardivă, bilaterală, simetrică și predominant distală, mai ales la nivelul membrelor inferioare. Clinic, se traduce prin paralizie, hipotonie, areflexie și — consecutiv — atrofie musculară (cu diminuarea marcată a vitezei de conducere nervoasă și electromiogramă de tip neurogen), totul traducînd caracterul predominant motor al polinevritei, la care se adaugă parestezii și tulburări de sensibilitate. Afectarea nervilor cranieni se poate traduce prin hipoacuzie și uneori anosmie. Evoluția polinevritei poate fi constant progresivă sau în puseuri, separate uneori de perioade staționare de lungă durată. Puseurile evolutive ale polinevritei se însoțesc de hiperalbuminorahie.

Ataxia poate avea grade de severitate variată (uneori greu de interpretat, cînd polinevrita domină tabloul neurologic) și se explică prin afectarea cordoanelor posterioare și afectarea cerebeloasă.

*Ca manifestări clinice* asociate tabloului precedent se notează frecvent o cardiomiopatie obstructivă cu traducere variabilă (modificări ECG, sufluri, cardiomegalie), ihtioză (50% din cazuri), malformații scheletice (50—75% din cazuri) traduse prin scurtarea metatarsianului al 4-lea, picior scobit, haluce „în ciocan“, displazie epifizară (cot, genunchi).

*Diagnosticul* se confirmă prin biopsie de nerv periferic (aspectul în microscopia optică și electronooptică a fost descris anterior), evidențierea creșterilor importante ale acidului fitanic în sînge (normal sub 2 µg/ml), lichidul cefalorahidian și urină, precum și prin demonstrare în culturi de fibroblaști a deficitului alfa-oxidării acidului fitanic (3% din normal). Depistarea heterozigoților și diagnosticul intrauterin al bolii se face prin studiul oxidării acidului fitanic în culturi de celule (fibroblaști și respectiv celule amniotice).

*Diagnosticul diferențial* se face în primele etape evolutive ale bolii cu alte cauze de degenerescență tapetoretiniană, neuropatiile periferice însoțite de disociație albuminocitologică (boala Déjerine-Sottas, leucodistrofia metacromatică, boala Krabbe, sindromul Guillain-Barré) precum și cu sindroamele ataxice.

În perioada de boală constituită, triada clinică anterior descrisă pretează la diferențiere față de a-beta-lipoproteinemie. Evoluția obișnuită a bolii este de lungă durată, realizînd variate grade de handicap motor. În unele cazuri evoluția fatală precoce este urmarea insuficienței cardiace sau respiratorii.

Tratamentul bolii vizează excluderea fitolului și acidului fitanic din alimentație. Aceasta presupune excluderea laptelui și derivatelor, grăsimilor animale, vegetalelor verzi și fructelor.

### 3.7.1.3.2. XANTOMATOZA CEREBROTENDINOASĂ

Deficitul enzimatic pare a interesa transformarea colesterolului în acizi biliari (acid colic, acid chenodezoxicolic), ceea ce determină acumularea de colesterol (scăderea acidului chenodezoxicolic dezinhibă sinteza colesterolului) și dehidrocolesterol (colestanol). Cei doi produși de stocaj se acumulează sub forma liberă și esterificată în sistemul nervos și la nivelul xantoamelor tendinoase. În bilă acizii biliari sînt scăzuți, fiind crescuți în schimb un număr de precursori ai colesterolului (lanosterol, dehidrolanosterol, dehidrocolesterol, delta-7-colesterol). Boala se transmite probabil recesiv autosomal. Anatomic, leziunile neurologice se traduc prin demielinizare intensă, glioză, apariția de spații cu aspect chistic conținînd celule spumoase, dispariția marcată a celulelor Purkinje din cerebel. Prezența celulelor spumoase și a cristalelor de colesterol și dehidrocolesterol poate fi evidențiată la nivelul xantoamelor tendinoase, precum și la nivel pulmonar (leziuni granulomatoase).

Debutul bolii are loc spre sfîrșitul primului deceniu de viață, tabloul constituindu-se progresiv și asociind regres psihic (evoluție pînă la demență), sindrom spastic, ataxie cerebeloasă, cataractă și xantoame tendinoase. Dehidrocolesterolul este crescut în ser și eritrocite (colesterolul seric rămîne normal). La nivelul xantoamelor tendinoase se constată stocarea de colesterol și dehidrocolesterol. Evoluția bolii este de lungă durată. Supraviețuirile pot depăși 40—60 de ani (moartea poate surveni prin paralizie bulbară). Încercările terapeutice de menținere a unor niveluri serice scăzute de dehidrocolesterol cu clofibrat și acid chenodezoxicolic par a influența favorabil evoluția la distanță a manifestărilor neurologice.

### 3.7.1.3.3. BOALA WOLMAN

Deficitul enzimatic interesează izoenzima „A“ a lipazei acide lizozomale și se transmite autosomal recesiv, determinînd acumularea intralizozomală a esterilor de colesterol și trigliceridelor. Leziunile predomină în ficat (supraîncărcare lipidică a hepatocitelor și celulelor Kupffer, cu apariția de celule spumoase, fibroză, ciroză), splină, ganglioni, timus, suprarenală, intestin și — mai puțin — în sistemul nervos (sînt afectate plexurile Meissner și Auerbach, precum și celulele retiniene). Boala debutează precoce, în perioada de nou-născut (rareori după 2 luni), cu vărsături și distensie abdominală (ileus paralitic), la care se adaugă curînd diareea cu semne biologice de malabsorbție. Examenul obiectiv evidențiază hepatosplenomegalie, adenopatie, paloare marcată (uneori icter și febră persistentă), hipotonie marcată, alterarea stării generale și regres psihomotor (ca urmare a dezechilibrului metabolic și stării de nutriție și/sau ca urmare a leziunilor neurologice). Hemograma evidențiază anemie cu numeroase limfocite vacuolate, iar mielograma, prezența histiocitelor spumoase. Radiografia abdominală „pe gol" evidențiază ca semn caracteristic și precoce, prezența calcificărilor pulverulente în suprarenale, bilateral. Lipidele serice sînt de regulă normale. Testele funcționale hepatice pot fi alterate. Diagnosticul se confirmă prin examen histologic și histochimic pe fragment de biopsie hepatică, precum și prin evidențierea deficitului enzimatic (ficat, limfocite, fibroblaști). Depistarea heterozigoților, ca și diagnosticul prenatal, se pot face prin studiul activității enzimatice pe fibroblaști și respectiv celule amniotice. Evoluția bolii este rapid fatală (3—6 luni), prin infecție grefată pe o malnutriție severă.

În afara formei clasice de boală, descrisă anterior, sînt comunicate forme atipice (debut tardiv, evoluție durînd cîțiva ani, semiologie incompletă) și forme „benigne" (tablou clinic frust : hepatomegalie, episoade de diaree și vărsături).

#### 3.7.1.3.4. POLICORIA COLESTEROLICĂ HEPATICĂ

Deficitul interesează, ca și în boala Wolman, izoenzima „A" a lipazei acide lizozomale (alele diferite ?), ceea ce determină stocarea excesivă de esteri ai colesterolului și de trigliceride, în ficat, splină, intestin, măduvă, suprarenale. Boala se transmite autosomal recesiv. Tabloul clinic se rezumă la hepatosplenomegalie, eventual semne de hipertensiune portală și nanism. *Biologic* se constată hipercolesterolemie (cu raport de esterificare normal) și creșterea serică a trigliceridelor și fosfolipidelor. În aspiratul medular sînt prezente celulele spumoase (histiocite de supraîncărcare). Biopsia hepatică sau rectală (lamina propria) evidențiază prezența unor celule mari care prind colorațiile pentru lipide. Inconstant, sînt prezentate calcificările în suprarenale. *Confirmarea diagnosticului* o face evidențierea deficitului enzimatic (ficat, leucocite, fibroblaști). Diagnosticul diferențial se face în cadrul hepato(spleno)megaliilor. *Evoluția* bolii este încă puțin cunoscută, ca urmare a numărului mic de cazuri cunoscute, fiind comunicate atît supraviețuiri care au durat peste 40 de ani, cît și cazuri cu evoluție fatală în primii ani de viață (ciroză hepatică). Tratamentul este simptomatic.

### 3.7.2. ANOMALIILE EREDITARE ALE LIPOPROTEINELOR PLASMATICE

Lipoproteinele reprezintă forma de transport plasmatic (hidrosolubilă) a tuturor lipidelor, exceptînd acizii grași liberi. Diferitele subclase ale lipoproteinelor diferă prin fracțiunea apoproteică, mobilitatea electroforetică, greutatea moleculară și compoziție. Ca urmare a compoziției diferite (tabelul 3.60), densitatea acestora este diferită, permițînd separarea prin ultracentrifugare.

*Tabelul 3.60*

**Compoziția relativă a lipoproteinelor (procentual)**

| | *Proteine* | *Trigliceride* | *Colesterol* | *Fosfolipide* |
|---|---|---|---|---|
| Chilomicroni | 1–2 | 90 | 4 | 5–7 |
| Pre-beta-lipoproteine (VLDL) | 8 | 50 | 23 | 19 |
| Beta-lipoproteine (LDL) | 23 | 10 | 43 | 24 |
| Alfa-lipoproteine (HDL) | 50 | 6 | 20 | 24 |

În ordinea crescătoare a densității, lipoproteinele se eșalonează în felul următor: chilomicroni, pre-beta-lipoproteine*, beta-lipoproteine**, alfa-lipoproteine***.

Dintre aceste fracțiuni, chilomicronii reprezintă clasa de lipoproteine de cea mai mică densitate, fiind cantitativ cea mai importantă. Datorită conținutului proteic foarte redus, chilomicronii sînt insolubili, prezentîndu-se ca particule de 400 nm, formate aproape în totalitate din trigliceride, particule ce „flotează" în faza apoasă plasmatică, putînd forma (prin decantare) un strat cremos superficial.

Ca urmare a conținutului superior de proteine, VLDL și LDL au densitate mai mare și particule cu diametrul de 20—70 nm. Ambele sînt sintetizate în ficat, spre deosebire de chilomicroni care sînt sintetizați în celulele mucoasei intestinale. Mecanismele fiziologice prin care nivelurile plasmatice ale lipoproteinelor sînt menținute în limite normale sînt numai parțial cunoscute, ele depinzînd de activitatea hormonală, alimentație, activitatea lipoprotein-lipazei și probabil și de alți factori. Anomaliile specifice ale lipoproteinelor plasmatice pot fi schematic separate în două categorii: hiperlipoproteinemii și hipolipoproteinemii. Hiperlipoproteinemiile, la rîndul lor, pot fi primitive (boli ereditare de care se ocupă acest capitol) sau secundare unor alte afecțiuni (sindrom nefrotic, hipotiroidism, ictere obstructive de diferite etiologii, precum și în anomaliile primare celulare ale metabolismului lipidelor și hidrocarbonatelor, în care hiperlipoproteinemia constituie un epifenomen și un *marker* plasmatic al bolii de bază).

Clasificarea hiperlipoproteinemiilor utilizată în prezent (deși în curs de revizuire) a fost elaborată de Fredrickson și distinge 5 tipuri: I—IV (tabelul 3.61). În ciuda caracterului lor familial, modalitatea de transmi-

---

* VLDL : *Very low density lipoproteins*

** LDL : *Low density lipoproteins*

*** HDL : *High density lipoproteins*

| *Tip* | *Fracţiunea lipidică crescută* | *Lipoproteinele crescute* | *Aspectul plasmei* |
|---|---|---|---|
| HLP tip I (hiperchilomicronemia) | Trigliceride (2 000 – 4 000 mg/100 ml) | Chilomicroni | Clar, cu strat cremos superficial (după decantare) |
| HLP tip II a (hipercolesterolemia familială) | Colesterol (la heterozigoţi : 300 – 450 mg/100 ml ; la homozigoţi : 700 – 1 000 mg/100 ml) | Beta-lipoproteinele (LDL) | Clar |
| HLP tip II b | Colesterol şi trigliceride | Beta-lipoproteine şi pre-beta-lipoproteine (LDL şi VLDL) | Aspect "noros" |
| HLP tip III (*"familial broad beta disease"*) | Colesterol şi trigliceride | Beta- şi pre-beta-lipoproteine (LDL şi VLDL) | "Noros", cu strat cremos superficial subţire |
| HLP tip IV | Trigliceride | Pre- beta- lipoproteine (VLDL) | "Noros", fără strat cremos superficial |
| HLP tip V | Trigliceride şi posibil colesterol | Chilomicroni şi pre-beta-lipoproteine (VLDL) | "Noros", cu strat cremos superficial |

tere ereditară nu este cunoscută pentru toate tipurile. Dealtfel, în aceeaşi familie pot apărea forme diferite de hiperlipoproteinemie, explicată prin expresia diferită a unei gene anormale unice, care determină heterogenitatea clinico-biologică a bolii, după cum la acelaşi bolnav, în funcţie de momentul evoluţiei, boala poate corespunde unor tipuri diferite. Cele mai multe dintre hiperlipoproteinemiile primare aparţin următoarelor trei categorii în funcţie de fracţiunea lipoproteică anormal crescută :

— forme cu hipercolesterolemie (tip II a) ;

— forme cu hipertrigliceridemie (tipurile I, IV şi V) ;

— forme mixte, cu creşterea colesterolului şi trigliceridelor (tipurile II b şi III) (tabelul 3.62).

Din punct de vedere practic, este necesar ca ori de cîte ori se suspectează o afecţiune din grupul hiperlipoproteinemiilor, să se facă determinări plasmatice paralele de colesterol şi trigliceride, iar dacă nivelurile

*Tabelul 36*

**hiperlipoproteinemiilor (HLP)**

| *Deficit* | *Tablou clinic* | *Ereditate* | *Tratament* |
|---|---|---|---|
| Lipoprotein-lipaza | Hepatosplenomegalie moderată, dureri abdominale, vărsături, celule spumoase, xantoame cutanate | Autosomal recesivă | Regim hipolipidic<br>Trigliceride cu lanț mediu |
| Absența receptorilor pentru LDL | Xantoame tendinoase, arc cornean, ateroscleroză precoce, cardiopatie. La homozigoți: prognostic sever | Autosomal dominantă, cu afectare mai gravă la homozigoți | Dietă cu colesterol redus.<br>Reducerea lipidelor saturate și creșterea lipidelor polinesaturate.<br>Colestiramină p.o. |
| Necunoscut | Similar tipului II a | Boală familială | Dietetic |
| Necunoscut | Manifest de obicei numai la adult: afectare cardiovasculară, xantomatoză | Boală familială rară | Reducerea hidrocarbonatelor.<br>Scădere ponderală<br>Clofibrat |
| Necunoscut | Xantoame eruptive; „lipemie retiniană"; dureri abdominale, hiperuricemie, cardiopatie | Cea mai frecventă formă.<br>Caracter familial | Reducerea aportului de hidrocarbonate.<br>Reducerea ponderală.<br>Clofibrat și acid nicotinic |
| Secundar în diabet | Xantoame eruptive; hiperuricemie, dureri abdominale, hepatomegalie, pancreatită, test anormal de toleranță la glucoză | Familială | Reducerea aportului de hidrocarbonate.<br>Reducere ponderală.<br>Acid nicotinic |

*Tabelul 3.62*

**Tipuri de hiperlipoproteinemie în funcție de concentrația colesterolului (C) și trigliceridelor (Tg)**

C: crescut; Tg $< 150$ mg/100 ml . . . . II a

C: crescut; Tg $= 150-400$ mg/100 ml . . . II b; III*; IV

C: crescut; Tg $= 400-1\,000$ mg/ml . . . III; IV, V**

C: crescut; Tg $> 1\,000$ mg/100 ml . . . I**; V**

C: normal; Tg $> 150$ mg/100 ml . . . . . IV rămîn ridicate și după 18 ore de post impus, se impune electroforeza lipoproteinelor. Recunoașterea precoce a tipului de boală este importantă, întrucît permite instituirea tratamentului și prin aceasta evitarea în unele forme a complicațiilor cardiovasculare legate de ateroscleroză. Ancheta familială și explorarea sistematică a membrilor din familia unui bolnav deja cunoscut sînt importante întrucît în unele forme, exprimarea fenotipului bolii are loc tardiv.

---

* Diagnostic sugerat de prezența unui spot important de beta-lipoproteine pe electroforeză. Confirmarea diagnosticului face necesară dovedirea unui conținut de colesterol anormal crescut în VLDL.

** Test pozitiv pentru chilomicroni.

### 3.7.2.1. HIPERLIPOPROTEINEMIILE FAMILIALE

#### 3.7.2.1.1. HIPERLIPOPROTEINEMIA TIP I (HIPERCHILOMICRONEMIA ; HIPERGLICERIDEMIA MAJORĂ EXOGENĂ)

Boala se transmite autosomal recesiv, este legată de deficitul de lipoprotein-lipază și este foarte rară (1% din toate hiperlipoproteinemiile idiopatice). Deficitul enzimatic condiționează incapacitatea de utilizare a trigliceridelor plasmatice de origine alimentară, aflate în stare de chilomicroni. Boala poate fi depistată întîmplător (aspect lactescent al serului) sau poate avea o traducere clinică proprie, evidentă încă din primii 10 ani de viață ; dureri abdominale în crize (însoțite de vărsături, febră, leucocitoză și uneori semne „de apărare“ sugerînd un abdomen chirurgical), somnolență postprandială (sugestivă hiperlipoproteinemiilor), hepatosplenomegalie, xantomatoză cutanată, anomalii radiologice de schelet (infiltrare metafizară cu celule spumoase). Lactescența serului dispare în mod caracteristic după suprimarea lipidelor din alimentație. Sedimentarea serului prelevat *à jeun* evidențiază apariția unui strat alb-cremos superficial, format din chilomicroni. Fundul de ochi evidențiază paloarea retiniană de nuanță albicioasă, cu aspect cremos al vaselor („lipemie retiniană“). *Biologic* se constată hiperlipemie (3—10 g/100 ml) cu hipertrigliceridemie, în timp ce colesterolul este moderat crescut. Lipidograma *à jeun* evidențiază creșterea benzii chilomicronilor, cu alfa- și beta-lipoproteine scăzute. Activitatea lipoprotein-lipazei este diminuată (eliberarea de acizi grași liberi după administrare de heparină în doză de 10 u/kg, este mult scăzută, de ordinul 0,40±0,05 μEq/ml/minut). Evoluția bolii se face în puseuri repetate, declanșate de mesele bogate în grăsimi, complicîndu-se uneori cu pancreatită acută sau insuficiență medulară prin invazie (stocaj lipidic). Riscul de ateromatoză este în schimb nul. *Tratamentul* este în esență dietetic : regim normocaloric, cu reducerea aportului de lipide la 20% din valoarea calorică zilnică, asigurarea unui aport de trigliceride de 2 g/kg/zi (absorbția acestora se face direct în circulația portală, fără a genera chilomicroni) și administrarea de vitamine liposolubile. Sub tratament se notează dispariția atît a manifestărilor clinice, cît și biologice

#### 3.7.2.1.2. HIPERLIPOPROTEINEMIA TIP II (HIPER-BETA-LIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ ; HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ ESENȚIALĂ)

Este vorba de o boală ereditară, manifestă clinic atît la heterozigoți cît și (mai ales) la homozigoți, determinată de un deficit (cantitativ sau calitativ) al receptorilor membranei celulare pentru lipidele de joasă densitate (LDL) din care derivă colesterolul. Diminuarea penetrării intracelulare a LDL condiționează un deficit intracelular de colesterol, care la rîndul său dezinhibă HMG-CoA-reductaza (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductaza), ceea ce în ultimă instanță crește sinteza de colesterol în celule.

*În stare heterozigotă*, boala este de obicei clinic asimptomatică la copil, pentru ca după 20 de ani să se traducă prin xantoame (tendinoase, aponevrotice, subperiostale, cutanate) și manifestări pseudoreumatismale : tendinite (achiliană ș.a.), poliartrită însoțită de VSH accelerat și ASLO fals crescut (ca urmare a hiper-beta-lipoproteinemiei).

*În stare homozigotă*, debutul clinic este precoce (uneori de la naștere), tabloul clinic traducîndu-se prin xantoame cutanate (plane sau tuberoase, dispuse periarticular, de culoare galbenă, reprezentînd depozite extravasculare de colesterol avînd evoluție extensivă). În plus, se constată prezența de xantoame tendinoase și subperiostale, prezența xantelasmelor precum și a semnelor de stenoză arterială (coronariană, aortică, vertebrobazilară, mezenterică, de membre inferioare) legată de apariția leziunilor de ateroscleroză.

*Biologic*, modificările (mai intense în stare homozigotică) constau în hipercolesterolemie, hiper-beta-lipoproteinemie cu diminuarea alfa-lipoproteinelor și alterarea secundară a testelor de floculare (Kunkel-fenol). Acest profil clinico-biologic definește așa-numitul tip *II a* de hiperlipoproteinemie (forma „pură“ de hiper-beta-lipoproteinemie). În cazul în care la tabloul precedent se adaugă hipertrigliceridemie, ca urmare a creșterii concentrației de pre-beta-lipoproteine (VLDL) este vorba de un tip *II b* de hiper-beta-lipoproteinemie. Cele două subtipuri „a“ și „b“ pot fi întîlnite la același bolnav în condiții de instabilitate metabolică a VLDL care reprezintă principalul transportor al trigliceridelor endogene (vezi tabelul 3.61). Se demonstrează că la copil 10% din cazurile de HLP tip II aparțin subtipului II b. Apartenența unui caz dat la subtipul II a este susținută de predominanța hipercolesterolemiei față de hipertrigliceridemie care este moderată și intermitentă (obligativitatea repetării investigațiilor în timp), precum și de ancheta familială.

*Diagnosticul* poate fi foarte dificil în primul an de viață, în special în cazul în care copilul primește o alimentație bogată în lipide polinesaturate. Întrucît prezența xantomatozei este foarte caracteristică, diagnosticul diferențial al acestei manifestări considerată izolat, se poate face cu xantomatoza cerebrotendinoasă (excepțională). În alte cazuri pot fi puse în discuție, în funcție de tabloul clinic, o tendinită achiliană, un reumatism articular acut etc. În ceea ce privește hipercolesterolemia în sine, diagnosticul diferențial se face în cadrul formelor primitive cu hipercolesterolemia pseudo-homozigotă (ascendenții nu prezintă anomalii biologice) iar în cadrul formelor secundare de hipercolesterolemie cu hipotiroidismul, sindroamele de colestază, sindroamele nefrotice, hipo- sau analbuminemia congenitală, glicogenoza tip III, porfiria acută intermitentă. În subtipul II b, diagnosticul diferențial se face cu hiperlipoproteinemiile mixte (secundare sau primitive).

*Evoluția* bolii în forma homozigotă este de obicei fatală înaintea vîrstei de 20 de ani prin complicații coronariene (insuficiență cardiacă, infarct miocardic), deși leziunile vasculare sînt decelabile mult mai devreme (insuficiență vertebrobazilară, abolirea pulsului la arterele periferice, sufluri arteriale de stenoză sau insuficiență aortică, legate de depunerile valvulare de colesterol). În forma heterozigotă complicațiile cardiovasculare (arterită de membre inferioare, insuficiență vertebrobazilară, manifestări coronariene) apar constant la vîrsta de adult (de regulă după 30—40 de ani).

*Tratamentul* dietetic al bolii constă în reducerea lipidelor saturate de origine animală (15—20 g/zi) și înlocuirea lor cu grăsimi nesaturate de origine vegetală, încercînd a menține un raport alimentar de acizi grași polinesaturați/acizi grași saturați de aproximativ 2 (normal 0,2—0,3). Cu acest regim se obține o reducere a colesterolemiei variabilă de la un caz la altul (în medie cu 20%), însă destul de stabilă pentru un caz dat. În egală măsură se obține și reducerea aportului de colesterol (ideal : 0,15—0,20 g/zi), întrucît în afară de ou, principala sursă alimentară de colesterol este reprezentată de grăsimile animale. Reducerea colesterolemiei prin mijloace medicamentoase asociate regimului dietetic trebuie să se încerce sistematic în forma homozigotă, iar în forma heterozigotă numai atunci cînd după cel puțin 3 luni de regim corect condus colesterolemia nu scade satisfăcător și nu este suficient de stabilă. Dintre preparatele utilizate se recomandă clofibratul (Lipavlon, Atherolip, Clofibrat etc.) în doze de 2 g/zi, acidul nicotinic (80—90 mg/kg/zi), colestiramina (Questran) în doze de 0,60 g/kg/24 ore, în acest din urmă caz fiind necesară suplimentarea cu vitamina A, vitamina E și acid folic. În formele cu hipercolesterolemie asociată cu hipertrigliceridemie (tip II b) se recomandă tiadenol (Fonlipol) în doze de 20 mg/kg/zi în 3—4 prize zilnice. Rezultatele tratamentului medicamentos sînt diferit apreciate; existînd numeroase cazuri în care reducerea colesterolemiei rămîne modestă, valorile continuînd să depășească 5 g‰, în timp ce în alte cazuri rezultatele par bune. Faptul s-ar explica printr-o heterogenitate a răspunsului la tratament legată probabil de mutații de tip diferit de la un caz la altul, ipoteză susținută de observația că în culturi de fibroblaști efectul supresiv al LDL asupra HMG-CoA-reductazei este diferit în funcție de bolnav.

În ceea ce privește utilizarea terapeutică a d-tiroxinei (în mai mică măsură și acidului nicotinic), acestea sînt puțin recomandate la copil, ca urmare a efectelor secundare. Dintre măsurile extreme de tratament încercate, se pot menționa : plasmafereza sistematică la intervale de 3 săptămîni (măsura de epurare a beta-lipoproteinelor plasmatice), *by-pass*-ul ileal, anastomoza portocavă, derivarea biliară chirurgicală totală (vizînd depleția colesterolului). Rezultatele sînt însă discutabile, întrucît are loc o majorare compensatorie a sintezei endogene de colesterol.

### 3.7.2.1.3. HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ TIP III (HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ MIXTĂ ; BOALA BENZII BETA LARGI : BROAD BETA DISEASE)

Boala se transmite autosomal dominant și nu are expresie clinică decît la vîrsta de adult (xantomatoză, tulburări digestive, somnolență). Diagnosticul poate fi sugerat de prezența unui ser lactescent (dealtfel inconstant), care prin decantare nu formează un strat superficial cremos, ceea ce exclude prezența chilomicronilor.

*Biologic* se constată o creştere paralelă şi în general moderată atît a colesterolului cît şi trigliceridelor, cu raport colesterol/trigliceride sub 2,5. Hipotrigliceridemia este variabilă (poate lipsi uneori pasager) şi creşte după administrarea de hidrocarbonate. Electroforeza lipoproteinelor evidenţiază o bandă de migrare beta foarte largă, ca urmare a fuziunii betalipoproteinelor, cu pre-beta-liproproteinele. Alteori se constată două benzi separate pre-beta şi beta, care însă sînt anormal crescute, realizînd un aspect de tip II+IV. Boala se datorește unei lipoproteine anormale (cu conţinut anormal crescut de trigliceride), avînd proprietăţi care aparţin atît LDL (migrare electroforetică în banda beta), cît şi VLDL (densitate sub 1 006 şi constantă de sedimentare între 20 şi 400, corespunzînd prin aceasta fracţiunii pre-beta).

La adult, după un număr de ani de *evoluţie* a bolii, pot apărea complicaţii redutabile : arterită a membrelor inferioare, accidente vasculare cerebrale şi coronariene legate de leziunile ateromatoase, precum şi tulburări de glicoreglare (diabet non-cetotic) şi hiperuricemie (ultimele majorate eventual prin aportul de estrogeni, aşa cum este cazul contraceptivelor orale.

*Tratamentul* dietetic trebuie să asigure un aport caloric adecvat (în cazul excesului ponderal se recomandă regim hipocaloric), în care lipidele reprezintă 42% (din care 20% grăsimi nesaturate), glucidele 36%, iar proteinele 22%, aportul de colesterol netrebuind să depăşească 300 mg/zi. În formele care nu răspund la tratament dietetic izolat, se va asocia clofibrat (vezi anterior) sau procetofen (Lipanthyl).

### 3.7.2.1.4. HIPERLIPOPROTEINEMIA TIP IV (HIPERGLICERIDEMIA MAJORĂ ENDOGENĂ ; HIPER-PRE-BETA LIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ ; BOALA AHRENS)

Boala se transmite probabil autosomal dominant şi se datoreşte unui dezechilibru între sinteza hepatică excesivă de gliceride (din acizi graşi sau alte substrate) şi capacitatea redusă de epurare plasmatică a lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (VLDL). În ciuda caracterului familial cert, boala pare heterogenă întrucît sensibilitatea este diferită în funcţie de caz, la hidrocarbonate, alcool sau la regimul hipercaloric (indiferent de natura acestuia), fapt uşor de dovedit prin majorarea anomaliilor biologice sub regimuri speciale. Manifestările clinice ale bolii apar în mod caracteristic (cu rare excepţii), la vîrsta de adult şi traduc în esenţă prezenţa depozitelor lipidice extravasculare : xantelasme, arc cornean (*gerontoxon*), iar în formele în care gliceridemia depăşeşte 5—10‰, dureri abdominale, xantoame eruptive, hepatosplenomegalie şi aspect de „lipemic" retiniană (examen de fund de ochi). La copil, boala rămîne de obicei latentă, putînd fi descoperită întîmplător (în cadrul unei anchete familiale, plecînd de la un caz deja cunoscut, sau ca urmare a descoperirii ocazionale a unui ser lactescent). Evaluarea retroactivă a cazurilor descoperite la adult, evidenţiază deseori în copilărie obezitate faciocervicotronculară, cu facies piriform. Din punct de vedere biologic se constată că serul este lactescent atît imediat după prelevare, precum şi după decantare timp de 24—48 de ore (traducînd prezenţa lipomicronilor). Trigliceridele sînt mult crescute, în comparaţie cu creşterile colesterolului care rămîn moderate (raport trigliceride/colesterol peste 2,5). Electroforeza lipoproteinelor serice evidenţiază în formele tipice de boală creşterea fracţiunii pre-beta. În ultracentrifugare sînt crescute VLDL (densitate sub 1 006 şi constantă de sedimentare între 20 şi 400).

*Diagnosticul diferenţial* se face cu hiper-pre-beta lipoproteinemiile secundare din intoxicaţiile medicamentoase (vitamina D, steroizi estrogeni), arsurile întinse, intoleranţa ereditară la fructoză, glicogenozele I, III şi VI, diabet, hipercalcemia idiopatică, hipotiroidia, sindromul nefrotic, ictere obstructive, hiperazotemie precum şi regimul excesiv de bogat în hidrocarbonate ş.a.

În *evoluție*, boala se poate complica prin apariția unui diabet cu hiperinsulinemie (constant reversibil după reducere ponderală), accidente legate de hiperuricemie și mult mai rar, accidente legate de dezvoltarea unei ateromatoze (riscul este comparativ mult mai mic față de hiperlipoproteinemiile tip II și III).

*Tratamentul* dietetic vizează în primul rînd reducerea ponderală (atunci cînd este cazul), utilizînd un regim hipocaloric în care hidrocarbonatele să nu depășească 35%, lipidele 40% iar proteinele 25% din valoarea calorică a dietei.

Simpla revenire a greutății corporale la normal poate face să dispară dislipidemia. În caz contrar (dacă dislipidemia persistă în ciuda greutății corporale normale) și dacă se poate dovedi sensibilitatea bolii la hidrocarbonate (agravarea dislipidemiei sub regim conținînd 75% hidrocarbonate), se va trece la un regim normocaloric, însă hipoglucidic (glucidele nu vor depăși 25% din valoarea calorică a dietei). Dacă nici în acest caz nu se obține normalizarea tabloului biologic, poate fi utilizată în asociere terapia medicamentoasă : clofibrat (15—30 mg/kg/zi în 2—4 prize) sau procetofen (Lipanthyl) în doze de pînă la 100 mg/20 kg/zi. Dacă după 6—8 săptămîni de tratament medicamentos nu se obține nici un rezultat, acesta poate fi abandonat.

### 3.7.2.1.5. HIPERLIPOPROTEINEMIA TIP V (HIPER-PRE-BETA-LIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ CU HIPERCHILOMICRONEMIE ; HIPERGLICERIDEMIA MAJORĂ ENDOGENĂ ȘI EXOGENĂ)

Este vorba de o afecțiune excepțional întîlnită la copil, încă necunoscută ca mod de transmitere și mecanism de producere, diagnosticată de obicei întîmplător (examene biologice practicate într-un scop diferit, sau cu ocazia unei anchete familiale țintite, în cazul existenței unui bolnav deja cunoscut). În rarele cazuri în care boala este clinic manifestă, tabloul asociază manifestări similare hiperlipoproteinemiei tip I (crize dureroase abdominale, xantoame eruptive, hepatosplenomegalie). Din punct de vedere biologic se constată următoarele : ser *à jeun* lactescent, hiperlipemie cu creșterea marcată a trigliceridelor (5—15 g/l) și creșterea moderată a colesterolului și fosfolipidelor (hiperchilomicronemie cu creșterea pre-beta-lipoproteinelor). Electroforeza și ultracentrifugarea lipoproteinelor serice evidențiază creșterea paralelă a chilomicronilor și lipomicronilor. Sub regimurile de probă, boala se dovedește dependentă atît de excesul de lipide alimentare (similar tipului I), cît și de excesul de hidrocarbonate (similar tipului IV). Diagnosticul diferențial se face (ținînd seama de hiperchilomicronemia cu hiper-pre-beta-lipoproteinemie) cu diabetul (inclusiv diabetul lipoatrofic), hipotiroidia, precum și cu hiperlipoproteinemiile de tip I (în care ca urmare a unui regim bogat în glucide, ocazional poate crește fracțiunea pre-beta) și tipul IV cu hiperchilomicronemie (în special forma indusă prin alcool). Boala nu pare a implica riscuri legate de ateromatoză. Tratamentul este în esență dietetic (eventual clofibrat în asociere), constînd în regim restrictiv în grăsimi (30% din aportul caloric) și înlocuirea acestora prin lipide polinesaturate, reducerea aportului de colesterol sub 500 mg/zi, glucidele alimentare trebuind să reprezinte 50% din valoarea calorică zilnică.

## 3.7.2.2. **HIPOLIPOPROTEINEMIILE FAMILIALE**

### 3.7.2.2.1. DEFICITUL CONGENITAL ÎN ALFA-LIPOPROTEINE (DEFICITUL FAMILIAL ÎN HDL ; BOALA TANGIER)

Boala este extrem de rară, se transmite autosomal recesiv și pare legată de un deficit de sinteză a apoproteinei $A_1$, fracțiune proteică ce intră în compoziția alfa-lipo-proteinelor (HDL). Ca urmare a deficitului are loc o stocare anormală de esteri ai colesterolului în citoplasma nestructurată a numeroase celule : macrofagele diferitelor țesuturi și organe (realizează aspectul de celule „spumoase"), celulele Schwann, celulele musculare netede din *muscularis mucosae* de la nivel jejunal. Aproximativ jumătate din cazurile de boală cunoscute au fost descrise la copil (sub 15 ani).

*Manifestarea clinică* constantă și cea mai importantă este hipertrofia amigdaliană marcată (amigdalele au în mod particular o nuanță galbenă-gri sau oranj, pot fi lobulate și determină disfagie). Un aspect similar poate fi regăsit la nivelul amigdalei Luschka. Splenomegalia (de regulă izolată) este frecvent întîlnită. În 50% din cazuri se descriu anomalii neurologice : neuropatie periferică senzitivo-motorie cu paralizie, amiotrofie, areflexie osteotendinoasă, tulburări de sensibilitate exteroceptivă și proprioceptivă (electromiograma și biopsia musculară evidențiază amiotrofie neurogenă). La acestea se adaugă frecvent paralizii de nervi cranieni (perechile III, VI, VII). În unele cazuri se constată deficitul motor unilateral și tranzitor, interesînd flexia dorsală a piciorului. Biologic se constată scăderi ale colesterolului și fosfolipidelor serice (valori în medie de 50% din normal) cu hipergliceridemie (prin deficit al lipoproteinlipazei plasmatice). În electroforeză, alfa-lipoproteinele sînt aproape total absente. Prin ultracentrifugare se demonstrează scăderea marcată a HDL (cu densitate între 1 063 și 1 210). Prezența celulelor spumoase poate fi pusă în evidență în aspiratul medular, fibrele amielinice de la nivelul nervilor periferici, fragmentul de biopsie rectală.

În cadrul *diagnosticului diferențial* se vor discuta formele secundare de deficit în HDL : malnutriția severă, obstrucții biliare, boala Gaucher, boala Niemann-Pick, deficitul de lecitin-colesterol-acetiltransferază (descrisă la adult, asociază : proteinurie, opacități corneene, anemie, hipercolesterolemie cu fracțiune esterificată redusă, iar electroforetic absența benzii alfa și benzii pre-beta). Boala are evoluție de lungă durată, fiind la copil în general bine tolerată, cu excepția riscurilor de obstrucție faringiană legată de hipertrofie amigdaliană și a riscului de hipersplenism. Manifestările neurologice ale bolii, apariția opacităților corneene, eventual un sindrom de malabsorbție, sînt de obicei semnalate tardiv (la adult). Boala nu are tratament specific.

### 3.7.2.2.2. A-BETA-LIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ (BOALA BASSEN-KORNZWEIG ; ACANTOCITOZA CONSTITUȚIONALĂ)

Este vorba de o boală foarte rară, transmisă autosomal recesiv, legată de un deficit calitativ sau cantitativ al sintezei apoproteinei B (fracțiunea proteică a beta-lipoproteinelor) și apoproteinei C (fracțiunea proteică prezentă atît în pre-beta-lipoproteine, cît și beta-lipoproteine). Consecințele acestui deficit interesează niveluri diferite. La nivel intestinal are loc o acumulare de trigliceride, vizibile în microscopia optică pe fragment de mucoasă intestinală sub forma unor fine picături lipidice în citoplasma celulelor epiteliale, predominant la nivelul apical al vilozităților (fig. 3.60). Prezența acestora este legată de imposibilitatea formării chilomicronilor din trigliceride. Consecutiv, VLDL și LDL sînt scăzute în ser (electroforetic lipsesc chilomicronii, precum și fracțiunile pre- beta- și beta-lipoproteice). Leziunile intestinale condiționează, pe plan clinic, apariția unui sindrom de malabsorbție cu steatoree.

Malabsorbția lipidică, la rîndul său, determină leziuni neurologice, oftalmologice și hematologice. Astfel, carența de vitamina A și E pare a explica leziunile de demielinizare de la nivelul cordoanelor posterioare medulare și nervilor periferici, leziunile degenerative ale motoneuronilor corticali precentrali ca și din coarnele medulare anterioare, precum și a stratului molecular din cerebel. În același fel s-ar explica de asemenea leziunile retiniene, care constau în absența conurilor și bastonașelor, exceptînd regiunile maculare. Acantocitoza (prezența eritrocitelor spiculate în sîngele periferic) pare și ea legată de un deficit de membrană eritrocitară de natură probabil lipidică și eventual de o anomalie a pompelor membranare de sodiu, care expulzează în mod excesiv ionul de $Na^+$ extraeritrocitar.

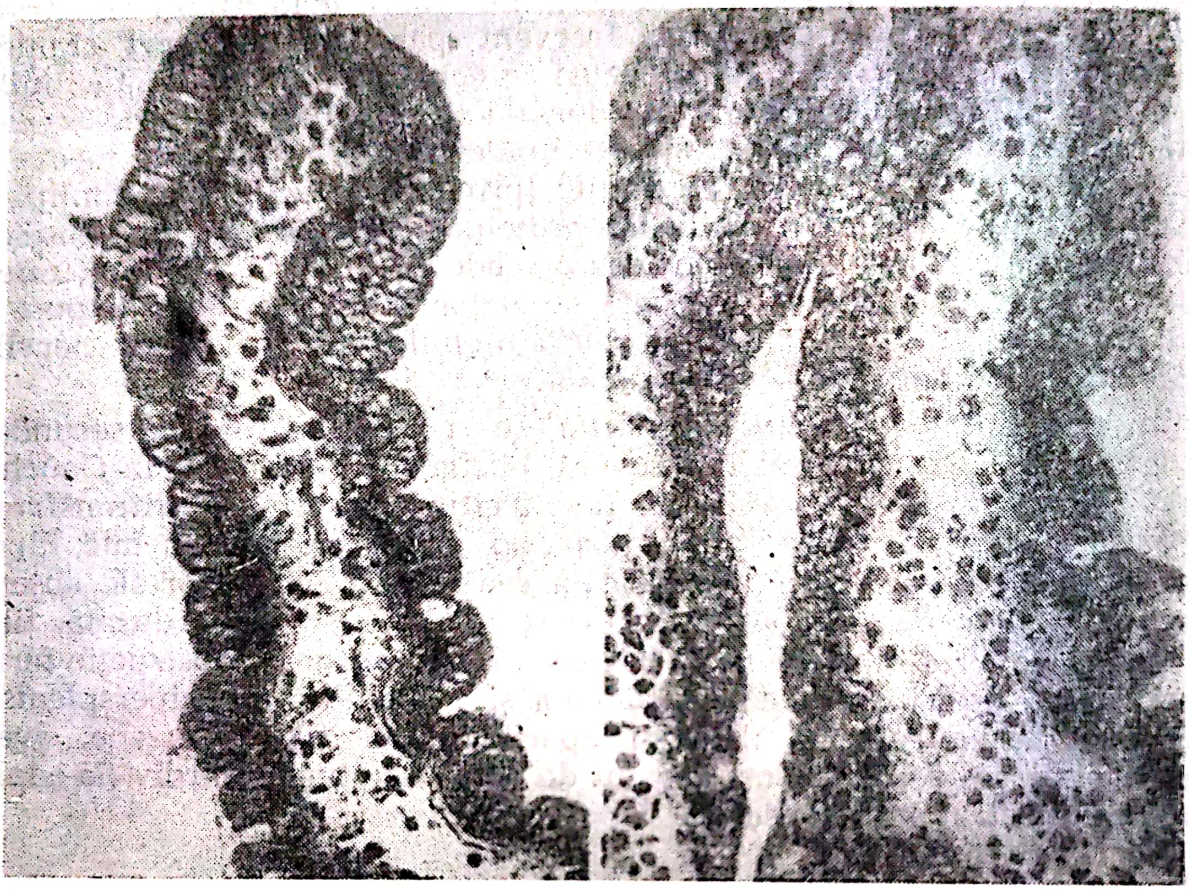


*Fig. 3.60.* Absența beta-lipoproteinelor (boala Bassen-Kornzweig). Biopsie duodenală. Grăsimi acumulate în celulele epiteliale (aspect vacuolar (după J. Jos).

Debutul bolii are loc variabil, la nou-născut (după primele săptămîni de viață) sau mai tîrziu, condiționat de inițierea unei alimentații bogate în lipide, care determină apariția unui sindrom de malabsorbție (ca primă manifestare a bolii). Acesta se traduce prin scaune voluminoase, grăsoase și decolorate, diaree (prin episoade legate de un aport lipidic crescut), la care se adaugă distensie abdominală, vărsături, anorexie, iar în evoluție, retard staturoponderal. Tabloul clinic sugerează un sindrom celiac, de care se distinge însă prin apariția sa înaintea introducerii glutenului în alimentație. Manifestările neurologice ale bolii apar de regulă tardiv (în general după vîrsta de 5 ani, uneori la adolescent sau adult), asociind un sindrom cerebelos (ataxie, tremor, disartrie), semne de afectare a cordoanelor posterioare (tulburări de sensibilitate profundă mioartrokinetică, cu pierderea simțului atitudinilor, abolirea reflexelor osteotendinoase), semne piramidale inconstante (Babinski), semne de neuropatie periferică (deficite motorii, amiotrofie și tulburări de sensibilitate termoalgezică „în mănușă“ sau „în ciorap“), la care se adaugă cifoscolioză (50% din cazuri) și picior scobit. Tabloul neurologic sugerează o maladie Friedreich (ataxia spinocerebeloasă ereditară). Manifestările oculare ale bolii apar de obicei în adolescență și se traduc inițial prin hemeralopie, urmată de apariția unui scotom și în final reducerea acuității vizuale. Dezvoltarea intelectuală rămîne normală sau moderat întîrziată. Cu o frecvență redusă, de obicei la adult, poate apărea o afectare cardiacă determinată de fibroza miocardică și tradusă prin cardiomegalie, semne de insuficiență cardiacă și tulburări de ritm.

Hemograma evidențiază constant prezența acantocitozei (obligativitatea examinării eritrocitelor proaspăt recoltate; examinarea frotiurilor uscate nu are valoare), la care se adaugă o anemie mixtă: hemolitică și hipocromă (secundară malabsorbției). Explorările de bilanț demonstrează o reducere a absorbției intenstinale a lipidelor, la 70—80% din cantitățile ingerate. La tranzitul baritat se constată îngroșarea pliurilor mucoasei, anse dilatate și fragmentare cu diluarea substanței de contrast. Biopsia de mucoasă intestinală pune în evidență un aspect particular, anterior discutat. Radiografia de schelet arată o demineralizare difuză (secundară malabsorbției) și întîrzierea vîrstei de maturare osoasă. Biopsia musculară și examenul electric neuromuscular demonstrează afectarea nervoasă periferică. Examenul fundului de ochi traduce leziunile retiniene cu mult timp înaintea apariției manifestărilor sale clinice și anume: retinită punctată (pete alb-albăstrui maculoretiniene), arii retiniene de depigmentare, iar tardiv apariția depozitelor de pigment (aspect de retinită pigmentară, atipic). Alterările electroretinogramei sînt de asemenea precoce, putînd să preceadă modificările de fund de ochi.

Certitudinea diagnosticului este însă dată de studiul lipidelor plasmatice. Principalele anomalii ale bolii constau în hipolipemie (1—1,5 g/l), determinată de scăderea concomitentă a colesterolului (sub 0,80 g/l), trigliceridelor (sub 0,20 g/l) și fosfolipidelor (sub 1 g/l) și modificarea aspectului electroforetic al lipoproteinelor (prezența alfa-lipoproteinelor și absența chilomicronilor precum și fracțiunilor pre-beta și beta). În ultracentrifugare se constată absența lipoproteinelor cu densitate de sub 1 063 (LDL și VLDL).

În condiții speciale de laborator poate fi demonstrată absența apoproteinei B și diminuarea apoproteinei C, ca ultim argument al diagnosticului. Diagnosticul diferențial se face cu alte sindroame de malabsorbție (în special boala celiacă), cu degenerescențele spinocerebeloase ereditare (boala Friedreich ș.a.), precum și cu celelalte cauze de acantocitoză (insuficiență hepatică, deficitul de piruvatkinază, intoleranța ereditară la fructoză, boala Wolman și unele forme familiale de acantocitoză).

Evoluția naturală a bolii este de durată variabilă, permițînd de regulă atingerea vîrstei adulte. Tratamentul are ca scop excluderea grăsimilor naturale din alimentație și înlocuirea acestora cu preparate conținînd trigliceride cu lanț mediu, care sînt bine absorbite. Cu acest regim se obține amendarea fenomenelor digestive și reluarea creșterii, în timp ce manifestările neurologice rămîn neinfluențate. Suplimentarea cu acizi grași nesaturați (linoleic în special), deși teoretic necesară este practic nerealizabilă, ca urmare a proastei utilizări digestive. Dimpotrivă, suplimentarea cu vitamina D, A, E precum și cu calciu, este recomandabilă. Administrarea de doze mari de vitamina A și E pare a influența favorabil (deși incert) modificările oftalmologice ale bolii.

Sub regimul anterior descris, se notează uneori fibroză hepatică sau chiar ciroză micronodulară, de unde necesitatea urmăririi sistematice clinic, biologic și eventual histopatologic (puncție biopsie).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

FREDRICKSON D. S., LEVY R. I. — "Familial hyperlipoproteinemia" in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. (editors) "The metabolic basis of inherited disease", 3 *rd* ed., New York, Mc Graw-Hill., 1972, p. 545.

HSIA D. Y. — „Defecte metabolice înnăscute" în Duncan G. G. „Bolile metabolismului", Ed. medicală, București, 1966, vol. I, p. 372.

KEMPE K. M., SILVER K. H., O'BRIEN D. — "Current pediatric diagnosis and treatment", 6-th edition, Lon Altos, California, 1980.

LAMY M., ROYER P., FRÉZAL J., REY J. — „Maladies héreditaires du métabolisme chez l'enfant" Masson & Cie, editeurs, Paris, 1968.

MATEI I. — „Bolile ereditare ale metabolismului" în Bruckner I. (sub red.), Medicina internă, Editura medicală, București, 1980, vol. II, p. 389.

PERELMAN R., DESBOIS J. CL., BOISSE J., COURPOTIN C., BEAL G., GORIN R., LESTRADET H. — „Pathologie des métabolismes et de la nutrition", în Perelman R. „Pédiatrie pratique", tome II, Maloine S.A. éditeurs, 1979, p. 1 359.

POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Tulburările ereditare ale metabolismului lipidelor" în Popescu V., Dragomir D., Arion C. „Curs de pediatrie. Boli de metabolism". Litografia IMF, București, 1982, p. 239—283.

WENGER D. — "Defects in metabolism of lipids" în Vaughan V. C., McKay R. J., Behrman R. (editors) : "Nelson textbook of pediatrics", W. B. Saunders, comp., Philadelphia, London, Toronto, 1979, p. 556.

## 3.8. MUCOPOLIZAHARIDOZE, MUCOLIPIDOZE, OLIGOZAHARIDOZE

### 3.8.1. MUCOPOLIZAHARIDOZELE (MPZ)

Mucopolizaharidozele sînt boli genetice determinate de deficitele unor enzime lizozomale, care determină acumularea tisulară anormală de mucopolizaharide acide (tabelul 3.63). Prin caracterele lor enzimatice, natura materialului de stocaj și unele elemente clinico-biologice, mucopolizaharidozele se înrudesc cu oligozaharidozele (în cadrul cărora sînt incluse manozidoza, fucozidoza și aspartilglucozaminuria), precum și mucolipidozele, motive pentru care în prezent toate aceste afecțiuni sînt clasificate împreună sub numele de heteroglicenoze (tabelul 3.64).

*Tabelul 3.63*

**Clasificarea și nomenclatura mucopolizaharidelor**

Condroitin-4-sulfat (Condroitin-sulfat A)
Condroitin-6-sulfat (Condroitin-sulfat C)
Dermatan-sulfat (Condroitin-sulfat B)
Heparan-sulfat (Heparitin-sulfat)
Keratan-sulfat (Kerato-sulfat)

*Tabelul 3.64*

**Clasificarea mucopolizaharidozelor, oligozaharidozelor și mucolipidozelor (Heteroglicanoze) (după J. Gehler, 1981)**

| *Tipul de boală* | *Subgrupe/eponim* | *Deficit enzimatic* | *Transmisie* |
|---|---|---|---|
| Mucopolizaharidoze<br>Tip I—H<br>Tip I—S<br>Tip I—H/S | Boala Hurler<br>Boala Scheie<br>Boala Hurler/Scheie | Alfa-L-iduronidaza | Autosomal recesiv |
| Mucopolizaharidoza Tip II | Boala Hunter<br>● forma juvenilă gravă (Tip A)<br>● forma tardivă ușoară (Tip B) | Iduronat-sulfatază | Recesiv-x-linkat |
| Mucopolizaharidoza Tip III | Sanfilippo A<br>Sanfilippo B<br>Sanfilippo C<br>Sanfilippo D | Heparan-N-sulfatază (sulfamidază)<br>N-acetil-alfa-D-glucozaminidază<br>Acetil-CoA-alfa-glucozaminid-N-acetil-transferaza<br>? | Autosomal recesiv |
| Mucopolizaharidoza Tip IV | Morquio | Galactozamin-6-sulfat-sulfatază | Autosomal recesiv |
| Mucopolizaharidoza Tip VI | Maroteaux-Lamy<br>● Tip A (forma gravă)<br>● Tip B (forma ușoară) | Arilsulfataza B (N-acetil-galactozamin-4-sulfat sulfataza) | Autosomal recesiv |
| Mucopolizaharidoza Tip VII | Deficitul de beta-glucuronidază | Beta-glucuronidaza | Autosomal recesiv |
| Manozidoza | — | Alfa-manozidaza | Autosomal recesiv |
| Fucozidoza | | Alfa-fucozidaza | Autosomal recesiv |
| Aspartilglucozaminuria | | Aspartilglucozaminidaza | Autosomal recesiv |
| Mucolipidoza I | Sialidoza | Neuraminidaza | Autosomal recesiv |
| Mucolipidoza II | *I-cell disease* | Deficite multiple | Autosomal recesiv |
| Mucolipidoza III | Polidistrofia pseudo-Hurler<br>● Forma ușoară<br>● Forma clasică<br>● Forma gravă | Deficite multiple | Autosomal recesiv |
| Mucolipidoza IV | | ? | ? |

### 3.8.1.1. BOALA HURLER (MPZ TIP I–H ; GARGOILISMUL)

Boala se transmite autosomal recesiv, este legată de deficitul de alfa-L-iduronidază și are o frecvență de 1/100 000 nașteri. Acumularea tisulară anormală, ca și eliminarea urinară, interesează heparan-sulfatul și dermatan-sulfatul. Acumularea cerebrală de gangliomonosialozide (GM) rămîne insuficient explicată. Leziunile anatomopatologice cele mai bine cunoscute interesează ficatul, sistemul nervos, splina, scheletul, cordul. La nivel hepatic, examenul în microscopie optică evidențiază prezența (atît în hepatocite, cît și în celulele Kupffer) de numeroase vacuole ce destind citoplasma celulară și care — în microscopia electronooptică — au aspectul unor depuneri granulare de forme diferite, situate intralizozomal (fig. 3.61). Natura mucopolizaharidică a materialului de stocaj poate fi demonstrată histochimic (metacromazie cu albastru de toluidină, colorație cu albastru Alcian, sau prin metoda Hale cu fier coloidal). La nivelul cortexului cerebral, ca și cerebelului, se constată reducerea numărului de neuroni, aceștia apărînd balonizați prin prezența unui material de stocaj care prinde colorațiile pentru lipide. În microscopie electronooptică, neuronii prezintă „corpi zebrați" (corpusculi cu diametrul de 1 μm, prezentînd benzi clare ce alternează cu benzi dense). Debutul aparent al bolii se situează de regulă între 18 și 24 de luni, primele semne care devin evidente fiind sindromul dismorfic și retardul psihomotor.

*Clinic.* În perioada de boală constituită, tabloul clinic asociază dismorfie, nanism, retard psihic și un sindrom de supraîncărcare viscerală. *Sindromul dismorfic* interesează craniul, fața, gîtul, trunchiul și membrele, conferind bolnavilor un aspect evocator care-i aseamănă între ei („aer de familie"). Craniul este voluminos, scafocefal, are fontanelele mult timp deschise și păr abundent, aspru. Dismorfia facială (fig. 3.62) se traduce prin hipertelorism, nas „în șa", cu narinele largi, orientate în plan frontal (frecvent cu secreție mucopurulentă), sprîncene groase, frunte proeminentă la nivelul suturii metopice, buze groase, macroglosie, urechi prost reliefate și jos implantate, hipertrofie gingivală, dinți hipoplazici, rari, prost implantați. Faciesul este inexpresiv, iar vocea răgușită (legată de infiltrarea laringiană și macroglosie). Gîtul este scurt. Trunchiul este de asemenea scurt și deformat : cifoză dorsală inferioară sau lombară, stern și clavicule proeminente, reborduri costale evazate. Tegumentele regiunii dorsale prezintă o pilozitate exagerată. Abdomenul este voluminos, cu *diastazis* al drepților abdominali și frecvente hernii (ombilicală, inghinală). Membrele sînt scurte, cu pilozitate excesivă și prezintă limitarea extensiei (atitudine simiană, în semiflexie). Mîinile sînt late și scurte, cu degetele în semiflexie (mînă „în grifă"). Frecvent se constată picior plat sau *genu valgum*. Aspectul general al bolnavului este grotesc, de unde și numele de gargoilism dat bolii. *Retardul statural* (nanismul) nu devine aparent decît după un număr de ani de evoluție, talia finală nedepășind niciodată 1,40 m. Sindromul neuropsihic devine aparent de obicei după vîrsta de 1 an și se traduce prin degradare psihică progresivă pînă la idioție, hipoacuzie (chiar surditate) de tip mixt, spasticitate, convulsii, iar tardiv și inconstant — atrofie optică. *Sindromul de supraîncărcare viscerală* se traduce prin hepatosplenomegalie și afectare cardiacă (insuficiență mitrală de cele mai multe ori, mai rar insuficiență aortică sau leziune dublă, fibroelastoză endomiocardică, insuficiență coronariană, putînd antrena cardiomegalie, insuficiență cardiacă sau moarte subită). În prezența tabloului clinic anterior descris și suficient de evocator, investigațiile vizînd confirmarea diagnosticului aparțin următoarelor 5 categorii : explorări hematologice, radiologice, examen oftalmologic, demonstrarea

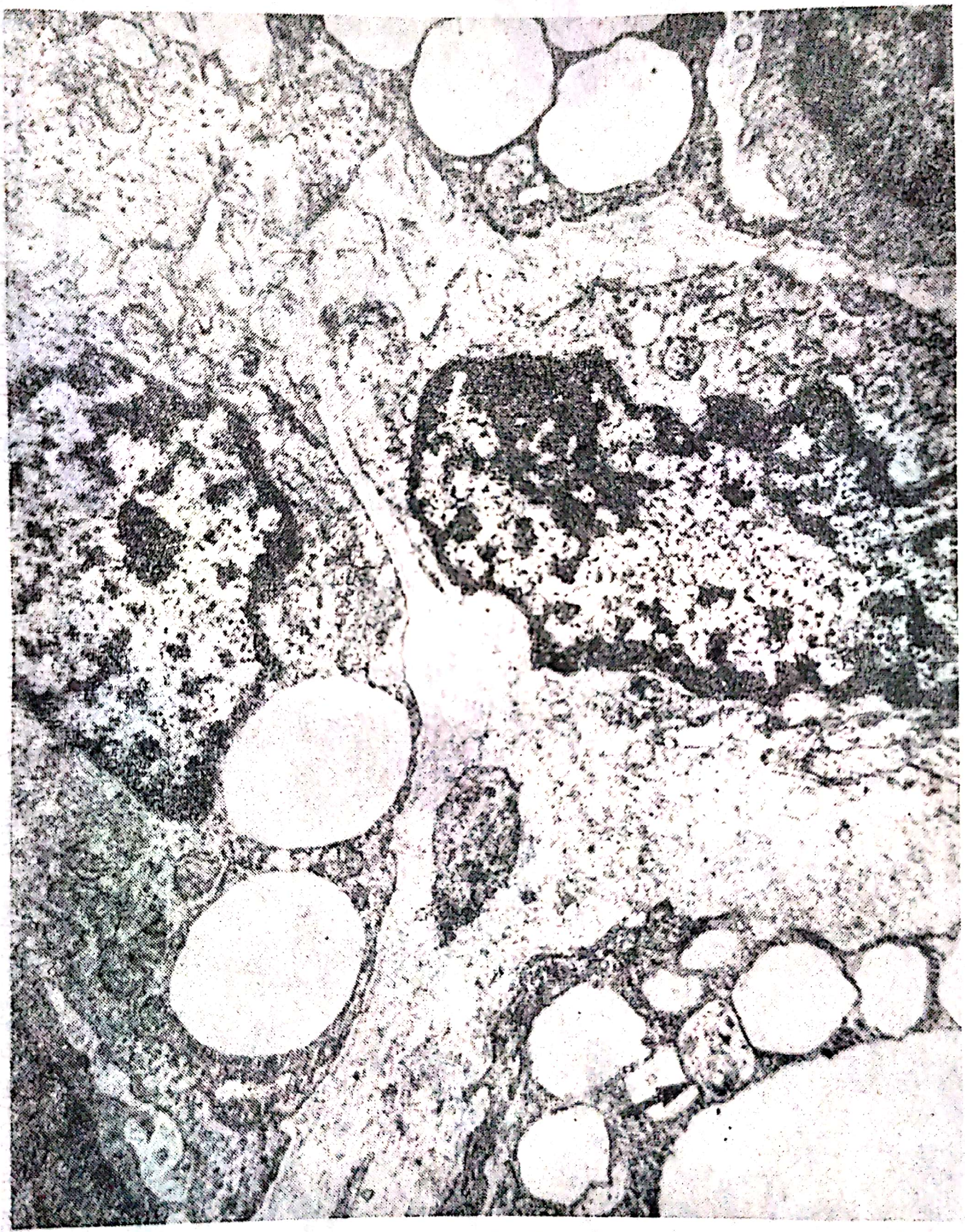


*Fig. 3.61.* Boala Hurler (MPZ tip I—II). Ficat. Microscopie electronooptică. Citoplasma celulei Kupffer este destinsă de vacuole translucide cu figuri dispersate, avînd structură asemănătoare mielinei (× 15 000).

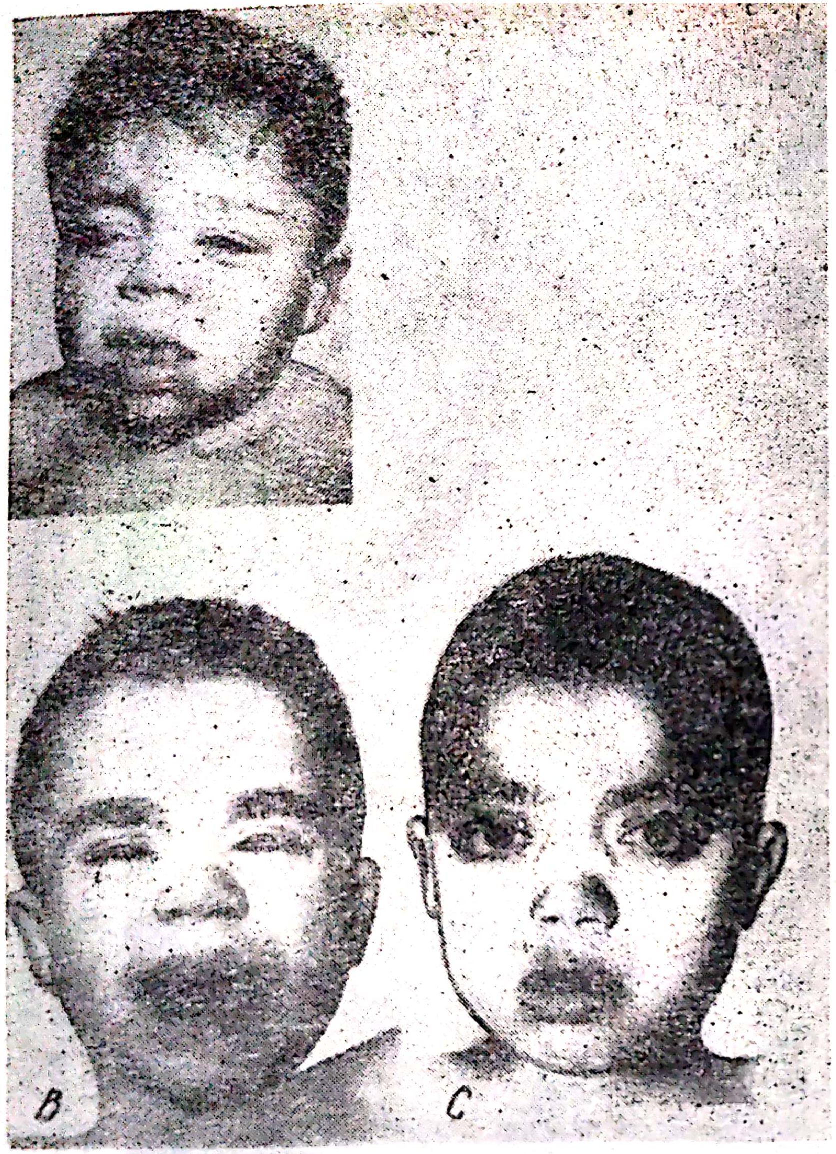


*Fig.* 3.62. Aspectul faciesului în boala Hurler (A), boala Sanfilippo (B), boala Maroteaux-Lamy (C).

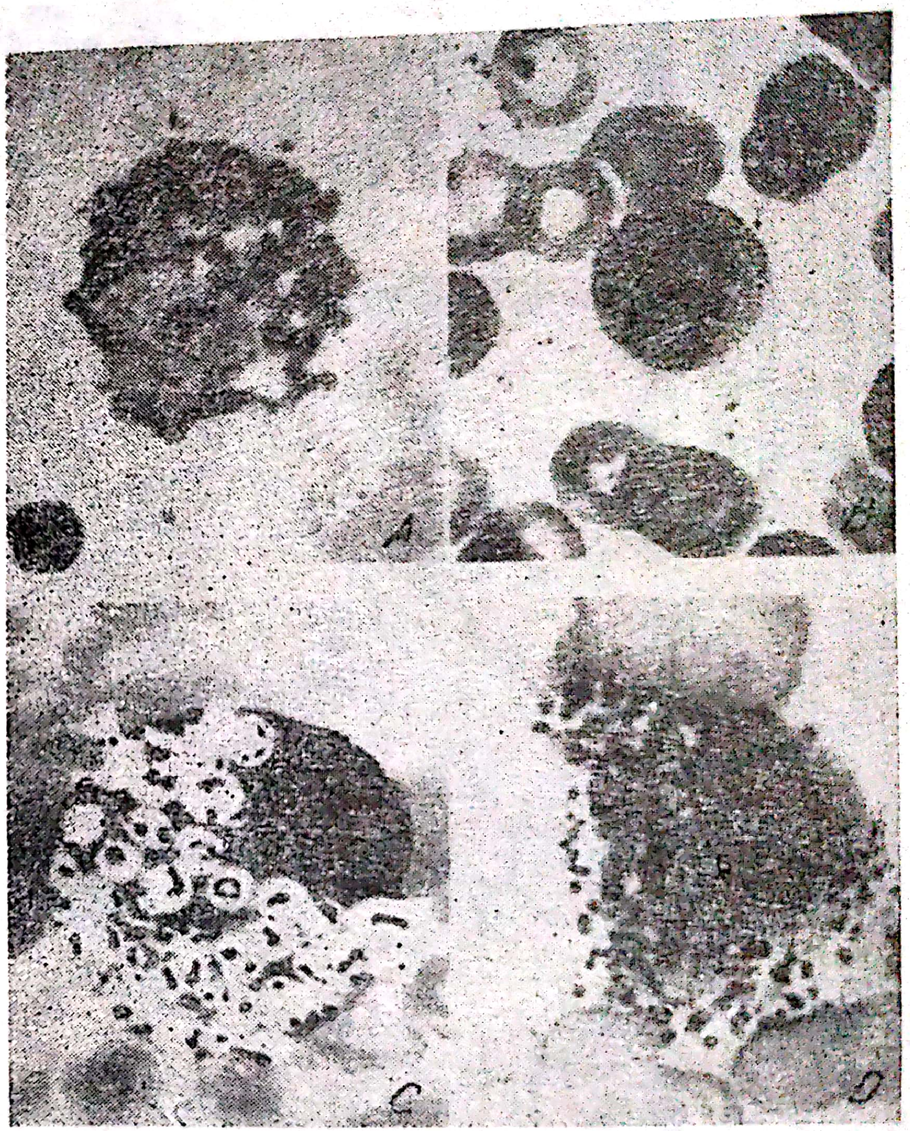


*Fig.* 3.63. Boala Hurler. Anomalia Alder (A); celula Gasser I (B), celula Buhot (C), celula Gasser II (D).

mucopolizaharidurieі acide și confirmarea deficitului enzimatic. Examenul sîngelui periferic și al aspiratului medular evidențiază cu o frecvență diferită, patru tipuri celulare anormale (fig. 3.63). Celula Gasser, deși greu de evidențiat în sîngele periferic, este aproape constantă. Este vorba de limfocite conținînd vacuole care în colorația May Grünwald-Giemsa conțin o punctație bazofilă centrală (metacromatică cu albastru de toluidină). Granulațiile Alder-Reilly sînt mult mai rar evidențiabile în sîngele periferic. Este vorba de granulații mari azurofile (violet întunecat în colorația MGG și metacromatice cu albastru de toluidină), prezente în citoplasma polinuclearelor (uneori și în limfocite sau monocite). În medulogramă se regăsesc constant celulele Buhot (celule Griffith-Findlay), care sînt plasmocite cu numeroase incluzii citoplasmatice vacuolare conținînd o granulație centrală de formă diferită (roșu închis în colorația MGG și metacromatică cu albastru de toluidină). Celulele Gasser II se regăsesc de asemenea frecvent în medulogramă. Ele reprezintă celule reticulare mari, cu numeroase granulații mari azurobazofile (violet închis în colorația MGG și nemetacromatice cu albastru de toluidină. *Examenul radiografic* de schelet evidențiază anomalii multiple (fig. 3.64). Craniul este mare, cu sutura sagitală prematur închisă (craniostenoză cu scafocefalie), iar șaua turcească este lungă și adîncă (în „J" culcat), cu apofizele clinoide excesiv dezvoltate. Mandibula este groasă, iar suprafața articulară a condilului — aplatizată. *Coastele sînt lățite*, „în paletă". Corpii vertebrali din regiunea dorsolombară sînt de formă ovoidă (biconvexă), iar la nivelul $D_{12}$, $L_1$ sau $L_2$ se constată hipoplazia unghiului vertebral anterosuperior (aspect „în pantof") al unuia dintre corpii vertebrali, determinînd o cifoză în unghi ascuțit (fig. 3.65). Radiografia de bazin (fig. 3.66) evidențiază cavitatea cotiloidă lărgită și aplatizată bilateral, îngustarea aripilor iliace subcotiloidian ; capul femural este hipoplazic. *Coxa valga* este întîlnită aproape constant. Diafizele oaselor lungi sînt lărgite, iar epifizele hipoplazice. Epifizele distale ale radiusului și cubitusului formează un unghi obtuz ce privește spre carp care are oasele hipoplazice. Metacar-

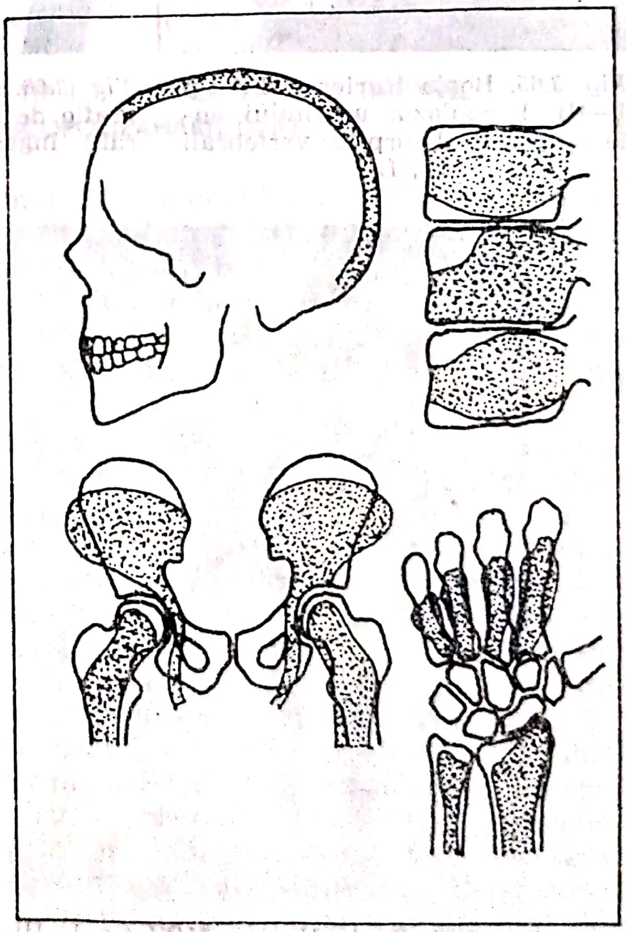


*Fig. 3.64.* Modificări osoase în mucopolizaharidoze.

pienele sînt groase și scurte cu extremitățile proximale efilate „în căpățînă de zahăr“ (fig. 3.67). Falangele sînt și ele scurte și deformate, trapezoidale, avînd baza mare proximal. *Examenul oftalmologic* cu lampa cu fantă evidențiază (în general după 1—3 ani de viață) prezența opacităților corneene. Uneori se asociază glaucom congenital, megalocornee ș.a. *Eliminarea urinară* de mucopolizaharide acide poate fi evidențiată calitativ

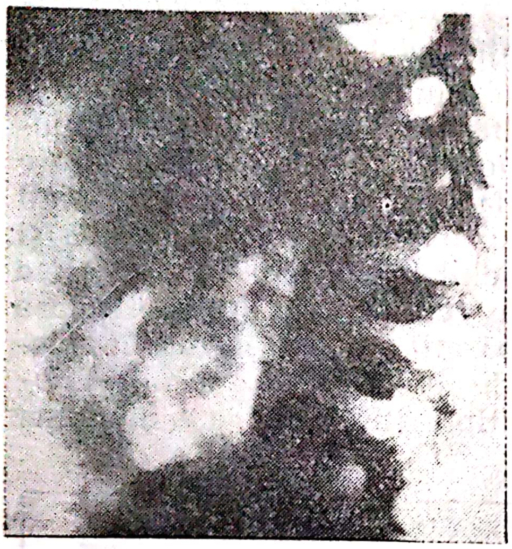


*Fig. 3.65.* Boala Hurler (MPZ tip I—H). Hipoplazia unghiului anterosuperior al corpilor vertebrali $L_1$, $L_2$.

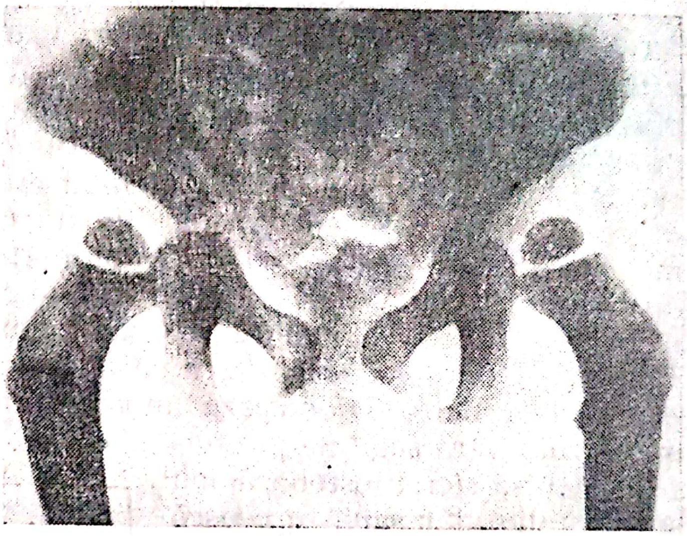


*Fig. 3.66.* Boala Hurler (MPZ tip I—H). Radiografie de bazin. Cotil lărgit și aplatizat bilateral ; îngustarea aripilor iliace subcotiloidian ; coxa valga.

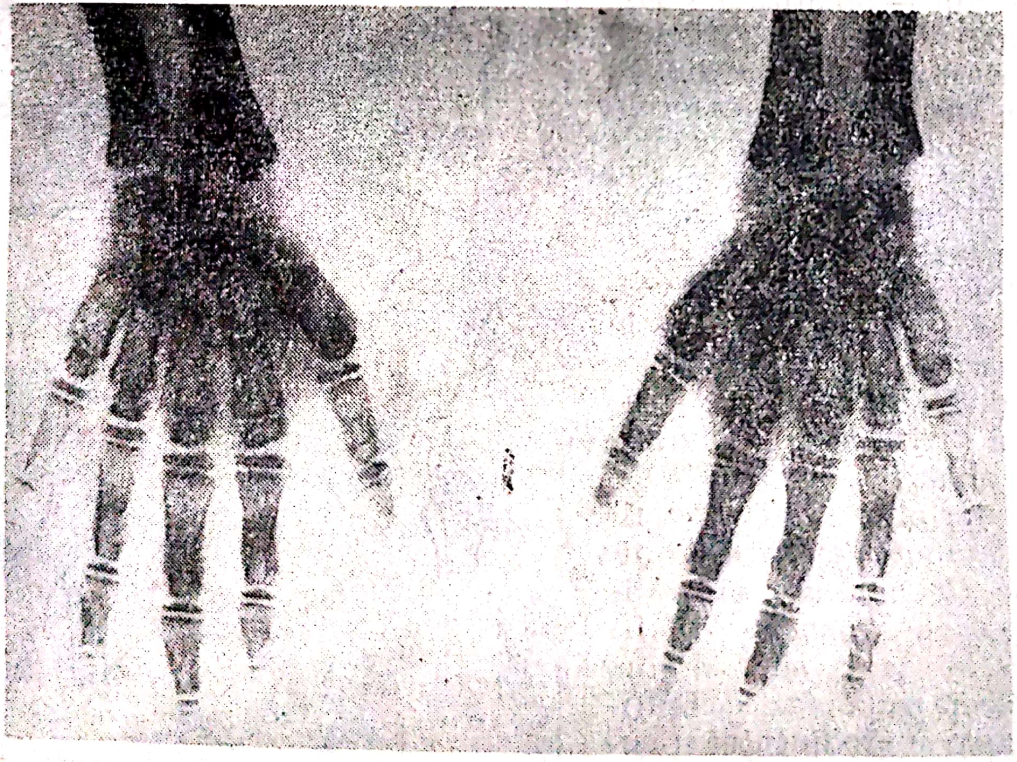


*Fig. 3.67.* Boala Hurler (MPZ tip I—H). Radiografia mîinilor. Metacarpienele sînt groase și scurte, cu extremitățile proximale efilate „în căpățînă de zahăr“. Falangele sînt scurte și deformate, trapezoidale, cu baza mare proximal.

(metacromazie cu albastru de toluidină) sau cantitativ. Cromatografic se demonstrează că eliminarea interesează în primul rînd dermatan-sulfatul și în mai mică măsură heparan-sulfatul. Argumentul ultim al diagnosticului, îl constituie evidențierea deficitului de alfa-L-iduronidază în ser, leucocite și mai ales în culturi de fibroblaști. Acestea din urmă permit în plus evidențierea granulațiilor metacromatice, conținutul anormal crescut de mucopolizaharide acide, precum și rata crescută de încorporare a sulfului radioactiv. Diagnosticul diferențial, exceptînd perioada de debut cînd pot fi puse în discuție mixedemul, cardiopatiile congenitale sau trisomia 21, se face în general în cadrul sindroamelor dismorfice de tip hurlerian și anume : gangliozidoza GM$_1$ tip I, gangliozidoza GM$_3$, fucozidoza, monozidoza, mucolipidoza tip II, mucosulfatidoza și mai ales boala Hunter și forma intermediară Hurler/Scheie de mucopolizaharidoză tip I. Diagnosticul prenatal, ca și depistarea heterozigoților sînt posibile prin demonstrarea deficitului enzimatic. Evoluția bolii permite supraviețuirea pînă în jurul vîrstei de 10—12 ani, fiind marcată de repetate infecții de căi aeriene superioare sau infecții pulmonare. În unele cazuri se poate constitui o tetraplegie spastică, ca urmare a hipoplaziei de apofiză odontoidă a axisului și subluxației $C_1$—$C_2$. Moartea se produce prin infecție sau insuficiență cardiacă. Tratamentul bolii este simptomatic.

### 3.8.1.2. BOALA SCHEIE (MPZ TIP I–S ; BOALA HURLER TARDIVĂ ; FOSTUL TIP V DE MUCOPOLIZAHARIDOZĂ)

Boala este foarte rară (aproximativ 1 caz la 500 000 nașteri), se transmite autosomal recesiv și se datorește deficitului de alfa-L-iduronidază lizozomală (ca și boala Hurler dealtfel, față de care ar reprezenta o mutație diferită a aceleiași gene alele). Supraîncărcarea metabolică (intralizozomală) se face cu dermatan-sulfat și heparan-sulfat. Debutul clinic are loc tardiv, în jurul vîrstei de 7—10 ani, devenind evident uneori în adolescență sau la adult.

*Tabloul bolii* asociază un sindrom dismorfic și un sindrom visceral și neuropsihic de supraîncărcare metabolică. Dismorfia se traduce prin prognatism, gură largă, hirsutism marcat, mînă „în grifă“ (redoare articulară ce poate interesa și cotul sau umărul), la care se adaugă prezența herniilor (ombilicală, inghinală) și nanismul. Sindromul de supraîncărcare viscerală se traduce prin hepatosplenomegalie și afectare cardiacă (frecvent de tip insuficiență aortică). Uneori se notează un sindrom de canal carpian, prin compresia nervului median. Dezvoltarea psihică este normală (la adult, sînt comunicate cazuri în care apar psihoze). În unele cazuri se constată hipoacuzie. Modificările radiologice de schelet sînt similare celor din boala Hurler însă mai discrete. Examenul oftalmologic evidențiază diminuarea acuității vizuale, prezența opacităților corneene și uneori retinită pigmentară. Confirmarea diagnosticului face necesară demonstrarea eliminării urinare de mucopolizaharide acide (dermatan-sulfat și în mai mică măsură heparan-sulfat) precum și a deficitului de alfa-L-iduronidază (leucocite, culturi de fibroblaști). Evoluția bolii permite supraviețuirea pînă la vîrsta de adult, fiind marcată de repetate infecții respiratorii (supraviețuirile pot depăși 40 de ani). *Tratamentul* este simptomatic.

### 3.8.1.3. FORMA INTERMEDIARĂ HURLER/SCHEIE (MPZ TIP I–H/S)

Și în acest caz deficitul interesează tot alfa-L-iduronidaza lizozomală care însă este realizată printr-un dublu heterozigotism (unul din părinți este heterozigot pentru boala Hurler, iar celălalt pentru boala Scheie, cele două gene fiind alele). *Debutul* bolii devine aparent în al 2-lea an de viață. Tabloul bolii constituite este intermediar între boala Hurler și Scheie, asociind un sindrom dismorfic (similar bolii Hurler, însă discret și tardiv), hepatosplenomegalie, nanism, opacități corneene (de apariție tardivă : între 5 și 10 ani), eventual retard psihic (moderat) și afectare cardiacă. *Diagnosticul pozitiv* se sprijină pe aceleași argumente ca și boala Hurler. Evoluția bolii are durată intermediară între boala Hurler și Scheie. Tratamentul este simptomatic.

### 3.8.1.4. BOALA HUNTER (MPZ TIP II)

Frecvența bolii este de 21% din cazurile de mucopolizaharidoze (fig. 3.68).

Deficitul enzimatic interesează L-iduronosulfat-sulfataza lizozomală. Transmisia bolii se face recesiv X-linkat (sînt afectați aproape exclusiv băieții). Supraîncărcarea metabolică ca și eliminările urinare anormale, interesează dermatan-sulfatul și heparan-sulfatul). Unii autori disting

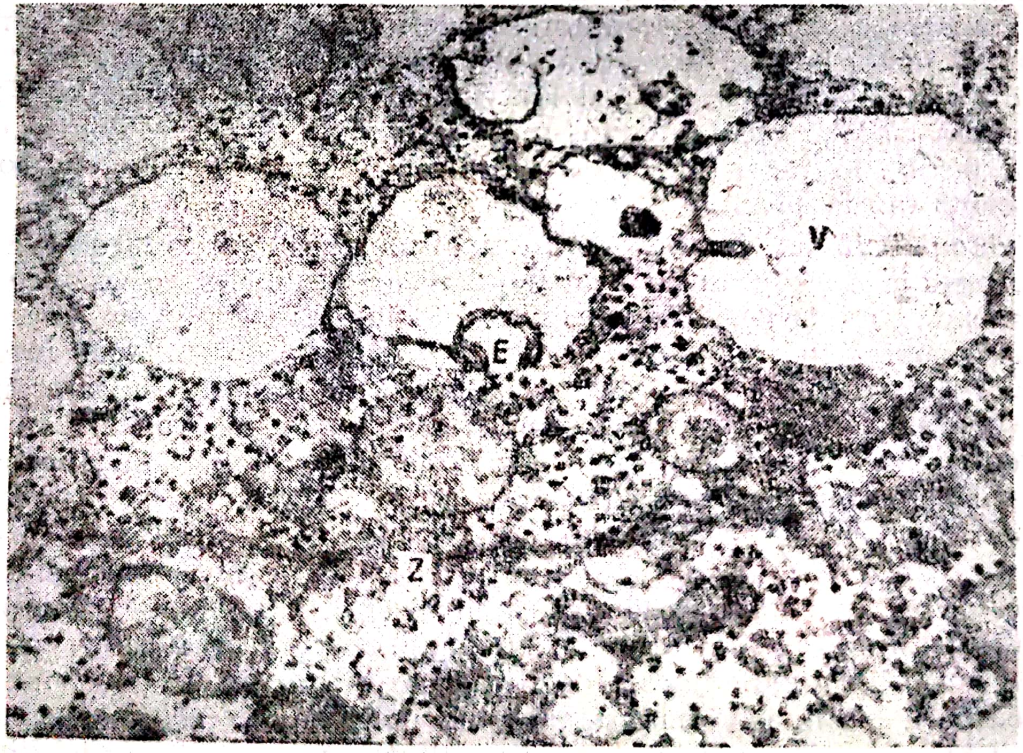


*Fig. 3.68.* Boala Hunter (MPZ tip II). Electronomicroscopie hepatică. Vacuole (V) mari de 1,5—4μm delimitate printr-o membrană (Z) de citoplasma înconjurătoare. În aceste vacuole se constată uneori un material difuz, fin, flocular, puternic osmiofil sau incluzii intens osmiofile (E), rotunde și inelare. Mitocondriile (M) sînt mici. În celula hepatică există glicogen (G) fin, granular (x 17 000).

două forme de boală în funcție de severitatea și vîrsta apariției manifestărilor clinice : tipul A (forma juvenilă gravă) și tipul B (forma tardivă ușoară). Debutul bolii devine aparent în general mai tîrziu ca în boala Hurler, de obicei între 18 și 36 de luni.

*Tabloul bolii,* bine constituite, asociază o dismorfie discretă de tip hurlerian, semne de supraîncărcare neuroviscerală și nanism. Particularitățile sindromului dismorfic față de boala Hurler constau în : frecvența mai mică a cifozei, tardivitatea afectării articulare și prezența evocatoare a depunerilor nodulare de mucopolizaharide la nivelul tegumentelor regiunii dorsale superioare. Infecțiile rinofaringiene repetitive ca și herniile sînt frecvente și în acest caz. Tegumentele sînt groase, uscate cu pilozitate abundentă. *Retardul statural* devine evident după vîrsta de 3—6 ani. Dezvoltarea psihică poate fi normală sau deficientă (în orice caz mai ușoară și de apariție tardivă, comparativ cu boala Hurler). Surditatea este relativ frecventă. Sindromul de supraîncărcare viscerală se traduce prin hepatosplenomegalie și afectare cardiacă. Radiografiile de schelet evidențiază anomalii similare celor din boala Hurler însă mai discrete. În sîngele periferic pot fi găsite celulele Gasser precum și granulațiile Alder în polinucleare. Medulograma permite evidențierea celulelor Buhot. Opacitățile corneene (examen cu lampa cu fantă) sînt absente la vîrsta copilăriei (pot apărea la adult). Uneori examenul fundului de ochi evidențiază prezența unei retinite pigmentare. Eliminarea urinară de mucopolizaharide acide interesează predominant heparan-sulfatul și în mod secundar dermatan-sulfatul (situația este inversă față de boala Hurler). Confirmarea diagnosticului (și diferențierea față de boala Hurler) este adusă de evidențierea deficitului enzimatic în culturi de fibroblaști.

*Durata evoluției* bolii este variabilă în funcție de cele două tipuri descrise. În tipul A, care este asemănător bolii Hurler, moartea survine înainte de 15 ani prin infecții sau insuficiență cardiacă. Tipul B, în care dezvoltarea psihică este cvasi-normală, permite supraviețuiri de pînă la 50 de ani.

*Tratamentul* este simptomatic, exceptînd rarele tentative de substituție enzimatică prin transplant cutanat sau administrare de fibroblaști subcutanat.

### 3.8.1.5. BOALA SANFILIPPO (MPZ TIP III ; OLIGOFRENIA POLIDISTROFICĂ)

În funcție de deficitul enzimatic, se descriu în prezent 4 tipuri de boală : A, B, C și D (vezi tabelul 3.64 și 3.65). Transmisia bolii se face autosomal recesiv. Supraîncărcarea metabolică viscerală se face în esență cu heparan-sulfat, la care — la nivel cerebral — se adaugă și acumularea de gangliozide monosialice. Boala devine clinic manifestă după 2—3 ani de viață (uneori 5 sau peste), prin întîrzierea și apoi regresul dezvoltării psihice.

*Tabloul bolii* bine constituite, similar în cele 4 variante ale sale (ele se disting prin studiul deficitului enzimatic), asociază un sindrom dismorfic, un sindrom neuropsihic și visceral de supraîncărcare metabolică și retard statural. *Dismorfia* este similară bolii Hurler însă mai discretă.

*Tabelul 3.65*

**Mucopolizaharidoze ; tipuri, deficite enzimatice, produsul de supraîncărcare**

| *Tip de boală* | *Deficit enzimatic* | *Mucopolizaharidele de stocaj* |
|---|---|---|
| MPZ I (Hurler) | Alfa-L-iduronidaza | Heparan-sulfat și dermatan-sulfat |
| MPZ I (Scheie) | Alfa-L-iduronidaza | Heparan-sulfat și dermatan-sulfat |
| MPZ I (Hurler-Scheie) | Alfa-L-iduronidaza | Heparan-sulfat și dermatan-sulfat |
| MPZ II (Hunter) | Iduronat-sulfataza (L-iduronosulfat sulfataza) | Heparan-sulfat și dermatan-sulfat |
| MPZ III (Sanfilippo) Tip A | Heparan-sulfat sulfatază | Heparan-sulfat |
| Tip B | N-acetil-alfa-D-glucozaminidaza | Heparan-sulfat |
| Tip C | Alfa-glucuronidaza (?) | Heparan-sulfat |
| MPZ IV (Morquio) | Galactozamin-6-sulfat sulfatază | Keratan sulfat. Uneori ușoară eliminare de condroitin-4-sulfat și/sau condroitin-6-sulfat |
| MPZ VI (Maroteaux-Lamy) | N-acetilhexozamin-4-sulfat-sulfatază | Dermatan-sulfat |
| MPZ VII | Beta-glucuronidaza | Dermatan-sulfat<br>Heparan-sulfat<br>Condroitin-sulfat |

Faciesul este inexpresiv (parțial explicat și prin retardul psihic), cu trăsături grosolane, sprîncene groase unite pe linia mediană, hipertelorism, nas „în șa“ cu narine largi orientate frontal, buze groase, macroglosie, dinți prost implantați ; părul scalpului, jos implantat în regiunea frontală, este aspru de culoare brun-închis. Se notează o pilozitate exagerată atît la nivelul trunchiului, cît și al membrelor. Frecvent coexistă o cifoză dorsală inferioară sau lombară și prezența herniilor. Redoarea articulară lipsește, iar aspectul de mînă „în grifă“ este excepțional întîlnit. Retardul și apoi regresul psihic survine după un interval de timp variabil (în medie 2—3 ani), în care achizițiile neuropsihice au loc în ritm normal, putîndu-se eventual nota în acest timp agitație sau agresivitate. Hepatomegalia este de obicei moderată și izolată (splenomegalia lipsește frecvent). Cardiopatia este rară (dilatarea aortei ascendente, cardiomegalie, sufluri, semne electrice de suprasolicitare ventriculară dreaptă). Surditatea este frecventă însă greu de apreciat clinic, ca urmare a retardului psihic. *Retardul statural* devine aparent în general tardiv și este moderat.

*Hemograma* și *aspiratul medular* evidențiază prezența celulelor Gasser I, Buhot și Gasser II. Radiografiile de schelet pun în evidență îngroșarea boltei craniene cu densificarea bazei craniului, coaste „în paletă“, vertebre ovoidale cu schiță de pinten anterior ($D_{12}$, $L_1$ sau $L_2$), aripi iliace

„pătrate“, orizontalizarea planșeului cavității cotiloide, cap femural hipoplazic și îngroșarea diafizei oaselor lungi și metacarpienelor. În ansamblu anomaliile radiologice de schelet sînt similare celor din boala Hurler însă mai discrete. *Examenul oftalmologic* (lampa cu fantă) arată de regulă absența opacităților corneene. *În urină* se elimină cantități importante de heparan-sulfat. *Electroencefalograma* evidențiază constant prezența de anomalii, însă nespecifice. *Examenul microscopic* al fragmentului de ficat prelevat biopsic evidențiază prezența de vacuole lizozomale mari atît în hepatocite, cît și în celulele Kupffer (fig. 3.69).

*Diagnosticul* se confirmă prin studiul activităților enzimatice (specifice în funcție de tip), în culturi de fibroblaști (fig. 3.70).

Depistarea heterozigoților, ca și diagnosticul prenatal, au putut fi realizate în unele tipuri de boală prin studiul deficitului enzimatic. Evoluția bolii se face spre demență, moartea survenind înaintea pubertății. Tratamentul este simptomatic.

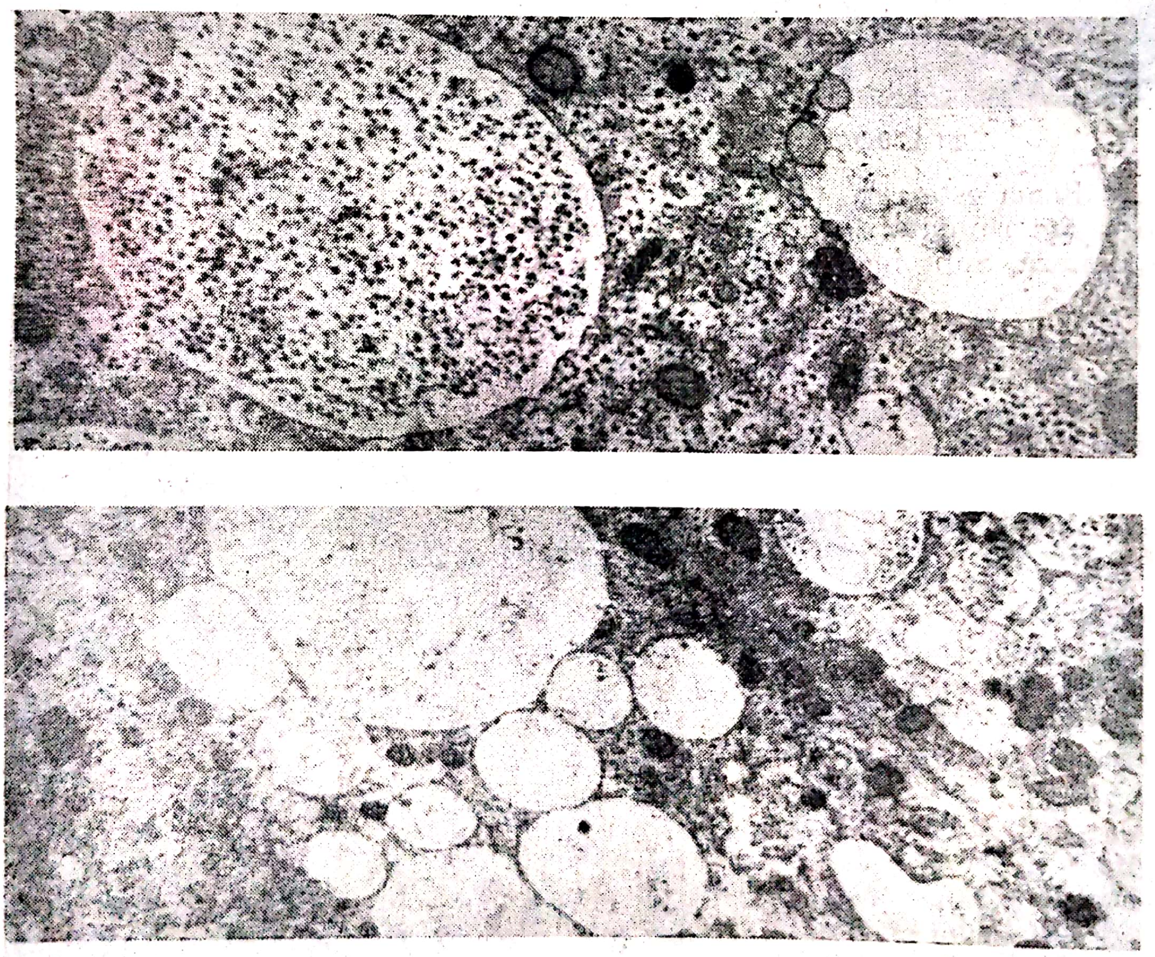


*Fig. 3,69.* Boala Sanfilippo (MPZ tip III). Microscopie electronooptică hepatică. Hepatocite caracterizate prin prezența a numeroase structuri vacuolare, clare, cu diametrul de 1—3 µm și cu conținut de tipul unui fin precipitat granular, limitat de o membrană simplă.

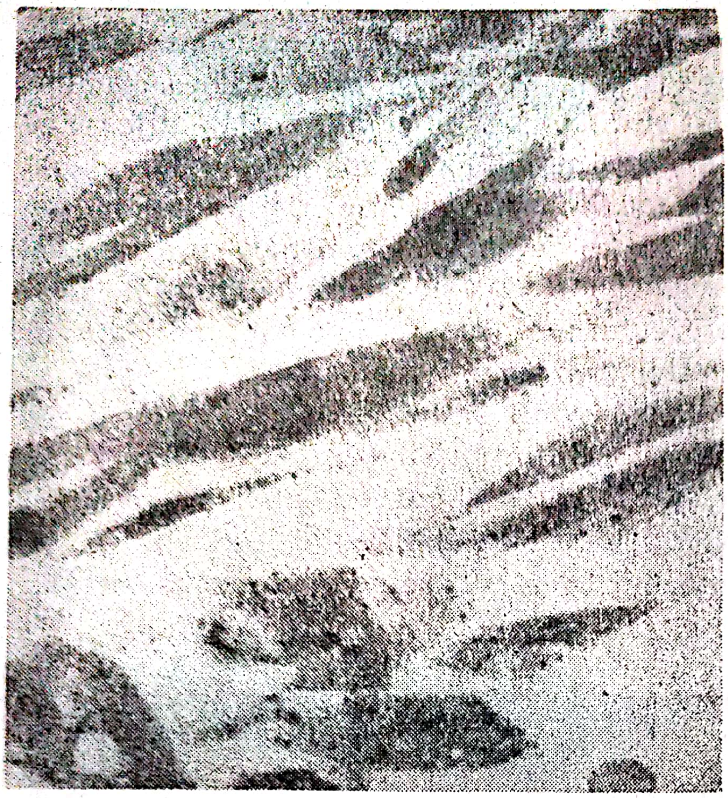


*Fig. 3.70.* Boala Sanfilippo (MPZ tip III). Culturi „in vitro“ a fibroblaștilor cutanați demonstrează prezența de granulații metacromatice în citoplasmă (albastru de toluidină x 800).

### 3.8.1.6. BOALA MORQUIO (MPZ TIP IV)

Boala este rară (1/40 000 nașteri), se transmite autosomal recesiv și este determinată de deficitul lizozomal de N-acetilgalactozamin-6-sulfat sulfatază. Supraîncărcarea metabolică se face cu keratan-sulfat și în mai

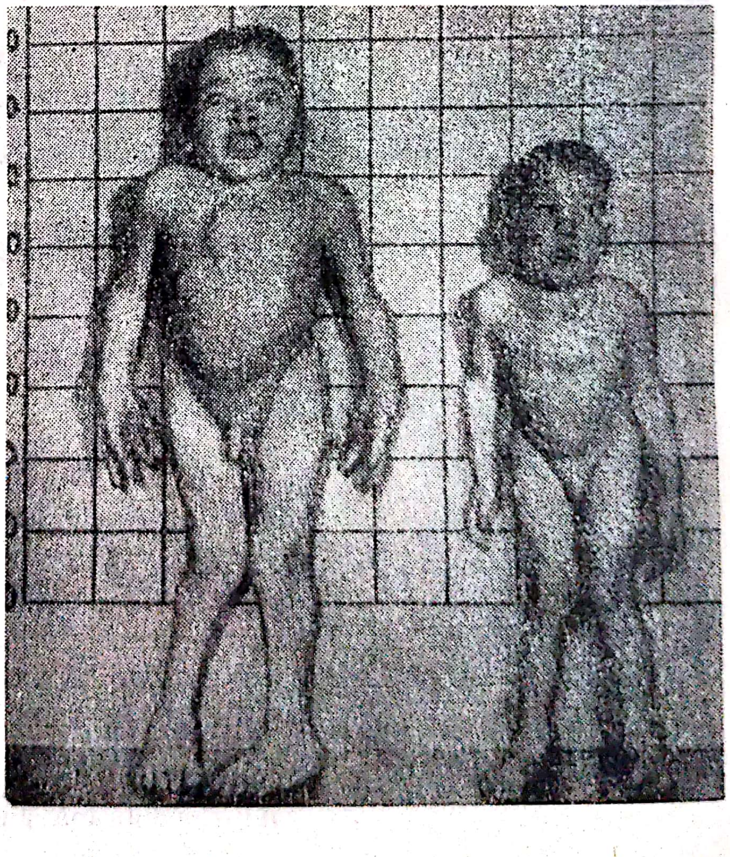


*Fig. 3.71.* Boala Morquio (MPZ tip IV). Marcată protrusie sternală, genu valgum prezent, nanism, gît scurt.

mică măsură cu condroitin-4-sulfat și condroitin-6-sulfat, a căror acumulare a putut fi evidențiată în microscopie electronooptică sub forma vacuolelor lizozomale în ficat (celule Kupffer, hepatocite), în condrocite etc. Debutul aparent al bolii are loc în jurul vîrstei de 1—2 ani, primele semne detectabile fiind de obicei reprezentate de tulburările de mers și anomaliile toracice. Tabloul bolii constituite asociază un sindrom dismorfic (fig. 3.71) particular și nanism. Spre deosebire de alte mucopolizaharidoze deja discutate, sindromul neuropsihic și visceral de supraîncărcare metabolică lipsesc (dezvoltarea psihică este normală, hepatosplenomegalia lipsește, iar afectarea cardiacă — deși frecventă — este cel puțin în parte secundară deformării toracice). Dismorfia în boala Morquio este diferită de aceea din boala Hurler. Ea devine cu atît mai evidentă cu cît copilul crește în vîrstă și asociază un aspect particular al *facies*-ului (gură largă, mandibulă masivă cu prognatism, dinți spațiați, nas scurt cu baza turtită), capul este mare și — datorită gîtului scurt — pare așezat direct pe torace, care, de asemenea, este scurtat (ca urmare a platispondiliei), cu stern proeminent și cifoză dorsolombară. La nivelul membrelor se constată segmente scurte, *genu valgum* și picior plat (explică tulburările de mers, alături de redoarea articulațiilor coxofemurale), deviație cubitală a mîinii și hiperlaxitate articulară distală (articulațiile radiocarpiene, interfalangiene). Retardul statural devine evident înaintea vîrstei de 5 ani, talia finală nedepășind de obicei 1 m sau 1,20 m.

Afectarea cardiacă, frecventă, este de regulă de tip insuficiență aortică, sau boală mitrală. Radiografiile de schelet trebuie executate țintit : craniu (fig. 3.72), coloană, pumn, bazin. Cele mai importante modificări interesează coloana : se constată o platispondilie difuză legată de reducerea în înălțime a corpilor vertebrali (cu spații intervertebrale largi), la care se adaugă deformarea „în langhetă" a acestora prin hipoplazia unghiurilor anterosuperior și anteroinferior, predominant la nivelul $D_{12}$—$L_2$, ceea ce explică cifoza dorsală inferioară sau lombară, prin luxația posterioară a unui corp vertebral (fig. 3.73). Prin același mecanism se explică apariția — în unele cazuri — a unui sindrom de compresie medulară. Sternul este proiectat anterior, iar coastele sînt lățite. Tomografia de coloană cervicală evidențiază hipoplazia apofizei odontoide a axisului. La nivelul bazinului se constată cotil lărgit, oase iliace „în urechi de elefant" (largi în porțiunea superioară și înguste subcotiloidian), cap femural hipoplazic cu tendință la subluxație, *coxa valga*. Diafizele oaselor lungi sînt scurtate, iar metafizele neregulate. Epifizele distale ale radiusului și cubitusului formează un unghi obtuz deschis spre carp. Extremitățile proximale ale metacarpienelor și metatarsienelor sînt efilate, conice și crenelate (aspect „în supozitor").

*Examenul hematologic* (hemogramă, medulogramă) evidențiază inconstant prezența granulațiilor Alder în polinucleare, uneori limfocite vacuolate, celule Buhot și celule Gasser II. Tardiv și inconstant se constată prezența *opacităților corneene*. Eliminarea urinară de *mucopolizaharide acide* interesează predominant keratan-sulfatul. Confirmarea diagnosticului necesită ca argument ultim, culturi de fibroblaști, care permit evidențierea deficitului enzimatic, precum și prezența granulațiilor metacromatice. În cadrul diagnosticului diferențial vor fi discutate mucolipidozele, oligozaharidozele, displaziile spondiloepifizare și tipurile I, II, III și VI de mucopolizaharidoze. Evoluția bolii este lent progresivă, marcată de repetate infecții respiratorii (legate de afectarea cardiacă și disfuncția respiratorie secundară dismorfiei toracice). Supraviețuirea atinge 30—40 de ani (moartea survine de regulă în insuficiență cardiorespiratorie). Tratamentul este simptomatic.

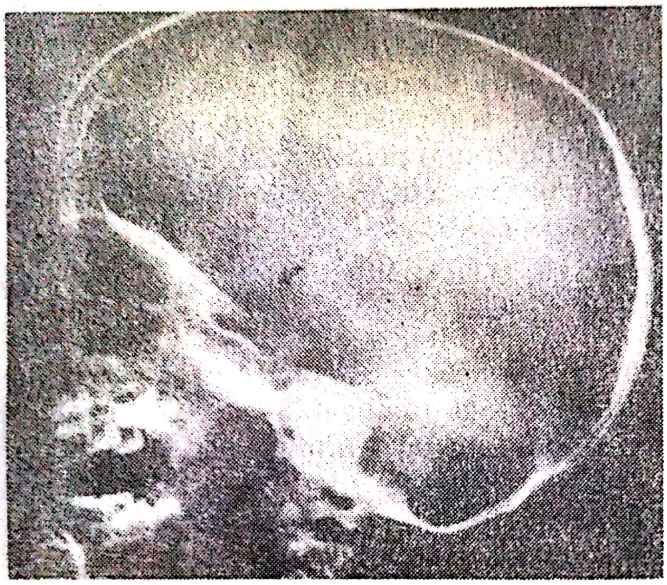


*Fig. 3.72.* Boala Morquio (MPZ tip IV). Densificarea endobazei craniene ; șaua turcă deformată cu aspectul literei J culcată.

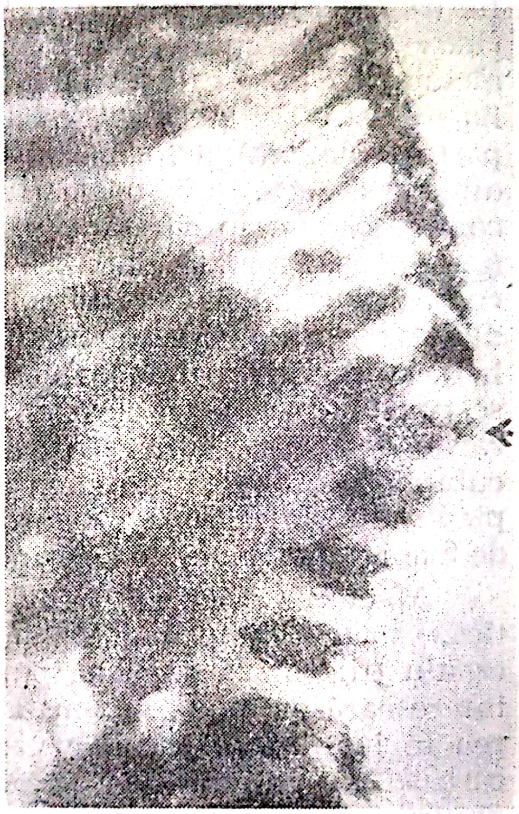


*Fig. 3.73.* Boala Morquio (MPZ tip IV). Platispondilie generalizată cu hipoplazia unghiului anterosuperior al vertebrei $L_1$. →

### 3.8.1.7. BOALA MAROTEAUX-LAMY (MPZ TIP VI ; NANISMUL POLIDISTROFIC)

Deficitul interesează arilsulfataza B (N-acetil-galactozamin-4-sulfat sulfataza) și a putut fi demonstrat în ficat, splină, rinichi, creier, fibroblaști în cultură. Boala se transmite autosomal recesiv. Se descriu două forme clinice (Mac Kusick, 1972) : forma gravă (tipul A) și forma ușoară (tipul B).

Debutul aparent are loc după 2—3 ani de viață, de obicei prin sesizarea retardului statural, care rămîne elementul dominant al tabloului clinic. La vîrsta de 7—8 ani, creșterea taliei se oprește. În stadiul de boală bine constituită, tabloul asociază nanism (mai sever în varianta A), un sindrom dismorfic și un sindrom de supraîncărcare metabolică neuro-viscerală.

Dismorfia îmbracă aspect hurlerian, fiind însă mai puțin severă : trăsăturile feții sînt grosolane, baza nasului aplatizată, buzele groase. La aceasta se adaugă proeminența anterioară a sternului, cifoza lombară, prezența herniilor, *genu valgum*, redoare articulară. Dezvoltarea psihică este normală în copilărie. Se notează uneori hidrocefalie (prin depozitele meningeale de mucopolizaharide), compresia nervului median (sindrom de canal carpian) sau paraplegie spastică, ca urmare a subluxației vertebrelor cervicale $C_1$—$C_2$ legată de hipoplazia apofizei odontoide a axisului. Hepatomegalia este frecventă (însă tardivă) și se însoțește inconstant de splenomegalie.

Afectarea cardiacă este prezentă în 1/2 din cazuri și poate antrena insuficiență cardiacă. Se notează de asemenea diaree cronică și hipoacuzie, legată de supurația otică recidivantă sau cronică. Examenul radiologic al scheletului evidențiază deformare „în omega" a șeii turcești, platispondilie cu schiță de pinten anterior la nivelul vertebrelor $D_{12}$—$L_2$, coaste lățite „în paletă", cavitate cotiloidă lărgită, cap femural displazic (aplatizat și neregulat), *coxa valga*, scurtarea diafizelor oaselor lungi, aspect „în căpățînă de zahăr" a metacarpienelor, falange trapezoidale. Modificările radiologice sînt mai discrete în tipul B. Examenul hematologic evidențiază cvasi-constant prezența granulațiilor Alder.

Examenul cu lampa cu fantă permite punerea în evidență, încă din primul an de viață, a opacităților corneene periferice.

În urină se elimină cantități importante de mucopolizaharide acide, în majoritate constituite din dermatan-sulfat. Diagnosticul se confirmă prin demonstrarea deficitului enzimatic în culturi de fibroblaști. Diagnosticul prenatal al bolii, ca și depistarea heterozigoților, sînt posibile. Evoluția bolii este marcată de repetate infecții rinofaringiene. Tratamentul este simptomatic.

### 3.8.1.8. MUCOPOLIZAHARIDOZA TIP VII

Boala este excepțional de rară, se transmite autosomal recesiv și este determinată de deficitul de betaglucuronidază lizozomală. Acumularea metabolică cu mucopolizaharide acide interesează dermatan-sulfatul, heparan-sulfatul și condroitin-sulfatul. Debutul poate avea loc la vîrste diferite, între perioada neonatală și 13 ani (pe cazurile cunoscute). În formele cu debut neonatal, primele manifestări constau în icter, hepatosplenomegalie și trombocitopenie. În stadiul de boală constituită, manifestările semnalate constau în dismorfie facială, retard statural și psihomotor, proiectarea anterioară a sternului, cifoză dorsolombară, hepatosplenomegalie, hernie inghinală și ombilicală, infecții repetate și uneori afectare cardiacă. Anomaliile radiologice de schelet sînt variabile ca severitate. Hemograma evidențiază prezența granulațiilor Alder.

Examenul oftalmologic permite să se constate prezența unor discrete opacități corneene. Diagnosticul se confirmă prin demonstrarea eliminării urinare de mucopolizaharide acide și deficitului enzimatic (culturi de fibroblaști). Tratamentul este simptomatic.

### 3.8.1.9. MPZ TIP VIII (DEFICITUL DE N-ACETILGLUCOZAMIN-6-SULFAT SULFATAZĂ)

Este vorba de un nou tip de mucopolizaharidoză izolat în ultimii ani (Ginsberg și Donnely, 1978 ; apoi Di Ferante și colab.). Tabloul clinic este intermediar între boala Morquio și Sanfilippo, asociind nanism, hepatomegalie, hirsutism, întîrziere psihomotorie. Examenul radiologic al scheletului evidențiază anomalii de șa turcească, hipoplazia apofizei odontoide a axisului, aspect ovoid al ultimelor vertebre dorsale, cotil aplatizat, hipoplazie de cap femural, coaste lărgite, efilare proximală a metacarpienelor. În urină se elimină heparan-sulfat și keratan-sulfat. Singura deficiență enzimatică decelată interesează N-acetil-glucozamin-6-sulfat sulfataza lizozomală, ceea ce plasează boala în afara tipurilor cunoscute de mucopolizaharidoză (tipurile I—VII). Studiul activității enzimatice la ascendenții bolnavilor pare a demonstra modalitatea de transmitere autosomal recesivă.

### 3.8.2. MUCOLIPIDOZELE

Sub acest nume sînt descrise 4 tipuri distincte de boală (mucolipidozele I—IV), a căror trăsătură comună constă în supraîncărcarea metabolică alături de mucopolizaharide, cu sfingolipide și/sau glicolipide. Noțiunea în sine de mucolipidoze este oarecum improprie, deoarece acest tip de supraîncărcare metabolică dublă este demonstrată și în alte boli, cum sînt unele mucopolizaharidoze, unele oligozaharidoze (vezi mai departe), gangliozidozele $GM_1$ (tip I și II) sau mucosulfatidoza.

Principalele caracteristici ale celor 4 tipuri de mucolipidoze sînt înscrise în tabelul 3.66.

### 3.8.3. OLIGOZAHARIDOZELE

Acestea se definesc în special prin eliminarea urinară de oligozaharide, provenind dintr-o insuficientă degradare a glicoproteinelor. Se descriu în acest cadru trei entități și anume : manozidoza, fucozidoza și aspartilglucozaminuria, ale căror principale caracteristici sînt prezentate în tabelul 3.67.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BEAUDET A. L. — "Lysosomal storage diseases" în Isselbacher K. J., Adams R. D., Braunwald E., Petersdrorf R. G., Wilson J. D. : "Harrison' principles of internal medicine", ninth edition, Mc Graw-Hill international book company, 1980, p. 518.
2. DANES B. S. — "Mucopolysaccharidoses" in Rudolph A. M. (editor) "Pediatrics" 16 th edition, Appleton—Century—Crofts/New York, Prentice/Hall international, I.N.C., Englewood Clifts, 1977, p. 751.
3. HESIA D. Y. — „Defecte metabolice înnăscute" în Duncan G. G., „Bolile metabolismului", Ed. medicală, București, 1966, vol. I, p. 372.
4. LAMY M., ROYER P., FRÉZAL J., REY J. — „Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant", Masson & Cie éditeurs, Paris, 1968.
5. MATEI I. — „Bolile ereditare ale metabolismului" în Bruckner I. (sub red.) „Medicina internă", Editura medicală, București, 1980, vol. II, p. 389.
6. PARELMAN R., DESBOIS J. CL., BOISSE J., COURPOTIN C., BEAL G., GORIN R., LESTRADET H. — „Pathologie des métabolismes et de la nutrition" în Perelman R., „Pédiatrie pratique" tome II, Maloine S. A., éditeur, 1979, p. 1 359.
7. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Mucopolizaharidoze, mucolipidoze, oligozaharidoze" în Popescu V., Dragomir D., Arion C. „Curs de pediatrie. Boli de metabolism", Litografia IMF, București, 1982, p. 284—360.
8. SINCLAIR L. — "Disorders of intermediry metabolism" in Sinclair L. "Metabolic disease in childhood", Blackwell scientific publications ; Oxford, London, Edinburg, Melbourne, 1979, p. 334.

*Tabelul 3.66*

**Mucolipidoze: tipuri și caracteristici distinctive**

| *Tipuri* | *Mod de transmitere* | *Deficit enzimatic* | *Produși de stocaj și aspect microscopic* |
|---|---|---|---|
| Mucolipidoza tip I (sialidoza) | Recesiv autosomal | Alfa-(2-6)-neuraminidaza lizozomală | MPZ și GM<br>În ficat: celule Kupffer balonizate, cu aspect spumos |
| Mucolipidoza tip II (*I-cell disease:* maladia celulelor cu incluzii) | Recesiv autosomal | Deficite multiple: deficit de alfa-neuraminidază și deficit a hidrolazelor acide lizozomale (beta-galactozidaza, fucozidaza, glucuronidaza, arilsulfataza A și B).<br>În ser activitatea acelorași enzime este crescută | MPZ și material de natură lipidică, realizînd un aspect de vacuole optic „vide" în macrofage, celulele endoteliale, celulele limfoide și condrocite |
| Mucolipidoza tip III (pseudo-polidistrofia Hurler) | Recesiv autosomal | Parțial necunoscut.<br>Deficit de alfa-neuraminidază în leucocite și fibroblaști.<br>În ser, activitatea hidrolazelor acide lizozomale este crescută | Supraîncărcare cu MPZ și substanțe probabil lipidice care în microscopie electronooptică realizează un aspect de vacuole lizozomale în ficat sau biopsie cutanată |
| Mucolipidoza tip IV | Recesiv autosomal (?) | Necunoscut (cazurile comunicate sînt încă foarte puține) | MPZ, $GM_3$ și $GD_3$<br>În microscopia optică: incluzii de 1—2 μm nemetacromatice.<br>În microscopia electronooptică (ficat, fragment de cornee, conjunctiva bulbară): prezența de vacuole lizozomale |

(continuare)

| *Caracteristici clinice* | *Explorări uzuale* |
|---|---|
| ● Retard statural (talie finală sub 150 cm)<br>● Sindrom dismorfic (aparent după vîrsta de 3 ani) *Facies* grosolan, fante palpebrale înguste, buze groase, macroglosie, torace „în carenă", cifoză dorsală, hernii<br>● Sindrom neuropsihic şi visceral de supraîncărcare. Retard psihic + surditate (sînt de obicei primele semne). Hepato (± splenomegalie). Tardiv (după 6 ani): ataxie, mioclonii, neuropatie periferică | ● Radiografii de schelet: coaste lăţite („în paletă") corpi vertebrali ovoizi (în lentilă biconvexă) cu schiţă de pinten anterior la nivelul $D_{12}-L_2$, *coxa valga*; diafizele oaselor lungi sînt scurte şi masive<br>● Hemograma: limfocite vacuolate<br>● Medulograma: celule Buhot şi celule spumoase mari<br>● Examen oftalmologic: opacităţi corneene şi pată roşie-cireşie maculară<br>● Biopsie hepatică: celule spumoase |
| ● Debut uneori de la naştere: „detresă" respiratorie cu evoluţie uneori fatală.<br>● Retard statural<br>● Sindrom dismorfic (aparent uneori de la naştere): *facies* grosolan, pleoape tumefiate, nasul aplatizat, cu narine anteversate, *philtrum* alungit, macroglosie, hipertrofie gingivală, obraji rotunjiţi cu talangiectazii. Torace îngust, cifoză dorsală inferioară sau lombară (după vîrsta de 9 ani), hernii, redoarea articulaţiilor mari, mînă „în grifă", luxaţie de şold, membre scurte.<br>● Sindrom neuropsihic şi visceral de supraîncărcare<br>La naştere: hipotonie, reflexe arhaice diminuate<br>Ulterior: retard psihic<br>Hepatomegalie moderată ± splenomegalie<br>Afectare cardiacă (inconstant)<br>Durata medie de supravieţuire = 4–5 ani | ● Radiografii de schelet: iniţial demineralizare difuză care în timp se atenuează. Ulterior aspect de disostoză multiplă, similară celei din boala Hurler: craniul brahicefal (spre deosebire de boala Hurler), lăţirea „în paletă" a coastelor, aspect ovoid al corpilor vertebrali cu schiţă de pinten anterior ($D_{12}-L_2$), *coxa valga*, luxaţie de şold, iliace hipoplazice, metacarpiene, „în căpăţînă de zahăr" falange trapezoidale.<br>● Hemograma: limfocitele conţin numeroase vacuole mari de nuanţă *lilas* în coloraţia MGG<br>● Medulograma: celule vacuolate (diferite însă faţă de celulele Buhot şi Gasser II)<br>● Examen oftalmologic: opacităţi corneene (1/2 cazuri) |
| Debut între 2–4 ani, sau peste<br>● Retard statural<br>● Sindrom dismorfic: craniu mare cu bose frontale, *facies* grosolan, prognatism, scolioză sau cifoscolioză, stern proiectat anterior, hernii, redoare articulară, mînă „în grifă"<br>● Sindrom neuropsihic şi visceral de supraîncărcare: retard psihic (tardiv), surditate, sindrom de canal carpian.<br>Evoluţia bolii este îndelungată | ● Radiografii de schelet: hipoplazia apofizei odontoide a axisului, coaste lăţite, corpi vertebrali ovoizi şi schiţă de pinten anterior în regiunea $D_{12}-L_2$, cotil lărgit şi oblicizat, cap femural hipoplazic, *coxa valga*, scolioză, cifoscolioză<br>● Absenţa celulelor anormale în hemogramă<br>● Medulograma: celule spumoase<br>● Examen oftalmologic: opacităţi corneene |
| Debut la sugar sau copilul mic<br>*Facies* rotund, fără dismorfie de tip hurlerian<br>Retard psihic<br>Fotofobie şi lăcrimare (legat de leziunile corneene) | ● Radiografii de schelet: aspect normal<br>● Examen oftalmologic: opacităţi corneene<br>● Medulograma: celule vacuolate |

Tabelul 3.66

| *Criterii de diagnostic* | *Diagnostic diferenţial* | *Tratament* |
|---|---|---|
| • Eliminare urinară crescută de oligozaharide (sialurie)<br>• Activitate nulă a alfa-neuraminidazei în culturi de fibroblaşti sau leucocite | Mucopolizaharidoze<br>Alte sialidoze | Simptomatic |
| • Biopsie cutanată (studiu în microscopie electronooptică): prezenţa de incluzii şi vacuole clare în fibroblaşti, celulele Schwann şi celulele endoteliale capilare<br>• Eliminare urinară crescută de sialil-oligozaharide<br>• Culturi de fibroblaşti:<br>— incluzii lipidice (PAS + şi Negru-Sudan +)<br>— biochimic: conţinut crescut de dermatan-sulfat<br>— incorporare crescută de sulf radioactiv<br>— deficit de alfa-neuraminidază şi hidrolaze acide lizozomale | Alte „detrese" respiratorii neonatale, inclusiv distrofia toracică asfixiantă (sindromul Jeune)<br>Boala epifizelor punctate (Conradi)<br>Mucopolizaharidoze (Hurler, Hunter)<br>Gangliozidoze ($GM_1$, tip I şi $GM_3$)<br>Nefrosialidoza | Simptomatic |
| • Eliminare urinară crescută de sialil-oligozaharide<br>• Culturi de fibroblaşti:<br>— deficit de alfa-neuraminidază<br>— prezenţa de granulaţii metacromatice cu albastru de toluidină | Mucopolizaharidozele Scheie, Morquio şi Maroteaux Lamy | Simptomatic |
| • Absenţa eliminării urinare de mucopolizaharide acide<br>• Criteriile de diagnostic sînt deocamdată oferite de examenul histopatologic şi studiul histochimic al produşilor de stocaj |  | Simptomatic |

**Oligozaharidoze : tipuri,**

| *Tipuri* | *Mod de transmitere* | *Deficit enzimatic* | *Produși de stocaj / aspect morfopatologic* |
|---|---|---|---|
| *Fucozidoza*<br>● Tip I (forma precoce, deficit enzimatic total)<br>● Tip 2 (deficit enzimatic parțial : 10% din normal) | Autosomal recesiv | Alfa-fucozidaza | ● Oligozaharide<br>● Glicoproteine<br>● Glicolipide (în sistemul nervos, viscere)<br>*Morfopatologic*<br>● SNC : demielinizare, glioză fibrilară, balonizare neuronală<br>● Ficat : hepatocitele și celulele Kupffer sînt destinse prin vacuole care conțin incluzii lamelare (microscopie electronooptică)<br>● Tegumente : celulele endoteliilor capilare destinse de incluzii granulare conținute în vacuolele lizozomale (electronooptic) |
| *Manozidoza*<br>● Tip 1 : forma severă cu hepatosplenomegalie, infecții severe și exitus în primii 3–5 ani<br>● Tip 2 : forma ușoară (supraviețuire pînă la vîrsta de adult) | Recesiv autosomal | Alfa-D-manozidaza lizozomală (izo-enzimele A și B) | Substrate bogate în manoză : oligozaharide, glicolipide, glicoproteine.<br>*Morfopatologic* (creier, ficat, intestin, conjunctivă) : balonizare neuronală ; prezența de vacuole lizozomale cu conținut amorf, membranos sau filamentos |
| *Aspartilglucozaminuria* | Recesiv autosomal | 4-L-aspartil-glucozilamin-amido-hidrolază | Aspertilglucozamină |

**caracteristici distincte**

*Tabelul 3.67*

| *Caracteristici clinice* | *Explorări uzuale* |
|---|---|
| *Tipul 1* (forma precoce)<br>● Sindromul neuropsihic:<br>— hipotonie (inițial), urmată de tetraplegie spastică și apoi rigiditate de decerebrare<br>— regres psihic (după primul an de viață)<br>— convulsii<br>● Sindrom dismorfic: *facies* grosolan, cifoză lombară, hernie ombilicală; moderată hepatomegalie ± splenomegalie sau cardiopatie (semne de supraîncărcare metabolică viscerală)<br>● Nanism<br>● Alte manifestări: infecții recurente, sindrom de deshidratare acută<br>● Exitus la vîrsta de 4–6 ani<br>*Tipul 2* (forma tardivă: debut după 18 luni de viață)<br>● Sindrom neuropsihic: retard psihic ($QI<40$), tetraplegie spastică (convulsiile lipsesc)<br>● Sindrom dismorfic: aspect hurlerian (mai accentuat ca în tipul 1)<br>● Nanism<br>● Alte manifestări: infecții respiratorii repetate, tegumente groase, hipertricoză, angiokeratoză difuză (după 4 ani)<br>*NB*: lipsesc semnele de supraîncărcare metabolică viscerală (hepatosplenomegalia și cardiopatia); supraviețuirea permite atingerea vîrstei de adult | ● Radiografii de schelet (disostoză multiplă de tip hurlerian, mai marcată în tipul 2, însă mai discretă ca în boala Hurler): hipoplazia apofizei odontoide a axisului, corpi vertebrali ovoizi cu schiță de pinten anterior, aripi iliace evazate, cotil cu planșeu alungit și festonat, cap femural aplatizat, *coxa valga*, îngroșarea metacarpienelor<br>● Hemograma: limfocitele conțin vacuole optic vide (aspect constant în tipul 1; rare în tipul 2)<br>● Examen oftalmologic: în tipul 2, prezența de opacități corneene fine<br>● $Na^+$ și $Cl^-$ în sudoare, crescuți uneori (tipul 1)<br>● Activitatea antigenului „H" crescută în eritrocite (la indivizii de grup 0) și salivă (ambele, numai în tipul 1)<br>● Activitatea crescută a antigenului Lewis în hematii și salivă (în tipul 2)<br>● Eliminarea urinară de mucopolizaharide și glicolipide: normală |
| Debut invariabil, între 6 luni și 10 ani<br>● Sindrom dismorfic (de tip hurlerian, însă mai discret): *facies* plat cu trăsături grosolane, frunte înaltă și bombată, nas plat, narine largi anteversate, buze groase (în special superioară), hipertrofie gingivală, dinți cariați, prost implantați. Cifoză dorsală, genu valgum, abdomen proeminent, hernii<br>● Sindrom neuropsihic: retard psihomotor, surditate<br>● Alte anomalii: nanism (inconstant), hepatosplenomegalie (în 1/4 din cazuri), de obicei discretă, eventual regresivă, infecții respiratorii recurente | ● Radiografii de schelet (aspect de disostoză multiplă) craniostenoză, șa turcească în „J", densificarea bazei craniului, corpi vertebrali ovoidali, eventual cu pinten anterior (dorsal inferior sau lombar), aripi iliace evazate, *coxa valga*, cotil lărgit, metacarpiene efilate proximal<br>● Hemograma: limfocite vacuolate<br>● Mielograma: macrofage spumoase<br>● Examen oftalmologic: opacități corneene (1/2 din cazuri) ± cataractă<br>● Biopsie hepatică: prezența de incluzii (vezi anterior) care în mod caracteristic sînt comprimate prin invaginațiile citoplasmatice<br>● Absența eliminării urinare de mucopolizaharide |
| ● Sindrom dismorfic: *facies* hurlerian (după primii 2 ani), cu trăsături grosolane, nas mare, narine anteversate, buze groase. Gît scurt, cifoscolioză, hernii, tegumente groase<br>● Sindrom neuropsihic: retard psihic cu instalare lentă (în primii 10 ani, $QI=40-80$, pentru a scade apoi la 40). Se notează uneori comportament psihotic.<br>● Sindrom visceral: moderată hepatomegalie, splenomegalie (inconstant), afectare cardiacă (prezența de sufluri în 1/2 cazuri). Supraviețuirea este de sub 40 ani | ● Radiografii de schelet: demineralizarea coloanei ± fracturi spontane. Cifoscolioză, *spina bifida*, agenezie de sinus frontal, subțierea corticalei oaselor lungi, metacarpiene tubulare<br>● Hemograma: limfocite vacuolate (3/4 cazuri) |

*Tabelul 3.67* (continuare)

| *Criterii de diagnostic* | *Diagnostic diferenţial* | *Tratament* |
|---|---|---|
| • Cromatografia urinară: eliminare crescută de oligozaharide bogate în fucoză<br>• Demonstrarea deficitului enzimatic în lacrimi, ser, leucocite şi mai ales culturi de fibroblaşti care permit în plus evidenţierea vacuolelor lizozomale (care în microscopie electronooptică conţin granulaţii osmiofile) şi supraîncărcării metabolice (vezi anterior) | Mucopolizaharidoze<br>Mucolipidoze<br>Alte oligozaharidoze<br>Boala Fabry | Simptomatic |
| • Cromatografia urinară: eliminare de oligozaharide bogate în manoză<br>• Culturi de fibroblaşti<br>— vacuole lizozomale<br>— deficit enzimatic (demonstrabil de asemenea şi în leucocite, ficat, ser, lacrimi) | Mucopolizaharidoze<br>Mucolipidoze<br>Alte oligozaharidoze | Simptomatic<br>Administrarea de zinc şi cobalt stimulează *in vitro* activitatea enzimatică hepatică reziduală |
| • Cromatografia urinară: eliminare crescută de aspartilglucozamină<br>• Deficit enzimatic (limfocite, plasmă, salivă) | Mucopolizaharidoze<br>Mucolipidoze<br>Alte oligozaharidoze | Simptomatic |

## 3.9. TULBURĂRI EREDITARE ALE METABOLISMULUI PURINELOR ȘI PIRIMIDINELOR

### 3.9.1. DATE GENERALE

Purinele și pirimidinele sînt componenți bazici, heterociclici, conținînd azot (baze azotate). În combinație cu o pentoză — riboza sau dezoxiriboza — și cu o grupare fosfat, alcătuiesc *nucleotidele* (ribonucleotidele dezoxiribonucleotidele). Ribonucleotidele constituie elementele componente ale *acidului ribonucleic* (ARN), în timp ce dezoxiribonucleotidele stau la baza structurii acidului dezoxiribonucleic (ADN). Bazele purinice importante sînt : adenina, guanina, xantina și hipoxantina. Bazele pirimidinice importante sînt : timina, citozina și uracilul.

Funcțiile biologice ale purinelor și pirimidinelor sînt legate de implicațiile lor metabolice :

— dezoxiribonucleotidele în calitate de componenți ai ADN au un rol important în transmiterea informației genetice ;

— ribonucleotidele, în calitate de componenți ai ARN, joacă un rol în reglarea sintezei proteinelor și sînt — de asemneea — componenți ai unor produși macroergici și cofactori enzimatici nucleotidici importanți : ATP, acidul uridil-difosfo-gluconic (UDPG), nicotin-adenin-dinucleotidul (NAD), nicotin-adenin-dinucleotidul fosfat (NADP) ș.a.

### 3.9.2. METABOLISMUL PURINELOR
(fig. 3.74)

#### 3.9.2.1. SURSELE DE PURINE

*a)* Nucleoproteinele, aduse prin alimentație, sub acțiunea enzimelor proteolitice intestinale sînt desfăcute în proteine și acizi nucleici. Din acizii nucleici, sub acțiunea nucleazelor și a altor enzime pancreatice, sînt eliberate nucleotidele și apar bazele purinice (adenina, guanina, xantina, hipoxantina). Secvența eliberării bazelor purinice din nucleotidele purinice implică intervenția nucleotidazelor și eliberarea nucleozidelor purinice, care sub acțiunea nucleozidazelor se desfac punînd în libertate bazele purinice. Nucleotidele pot fi absorbite ca atare la nivel intestinal, intrînd după absorbție în *pool*-ul nucleotidelor, sau transformate — după desfacerea în baze purinice, sub acțiunea fosforilazei și a xantinoxidazei intestinale — în acid uric, care este absorbit local sau catabolizat în continuare de bacteriile intestinale.

*b) Catabolismul celular* (endogen) al *nucleoproteinelor*. Acizii nucleici, sub acțiunea nucleazelor celulare, eliberează oligonucleotide care, prin intervenția fosfodiesterazei și a fosfatazelor, eliberează bazele purinice și ribozo-1-fosfatul sau dezoxiribozo-fosfatul. Bazele purinice astfel eliberate, participă la resinteza acizilor nucleici, sau sînt catabolizate în continuare.

c) *Sinteza de novo a bazelor purinice.* Capacitatea de a sintetiza inelul purinic, pornind de la constituenți simpli (în speță glucoza), este universală în rîndul organismelor, inclusiv omul. Lanțul de sinteză a bazelor purinice este înfățișat în fig. 3.75.

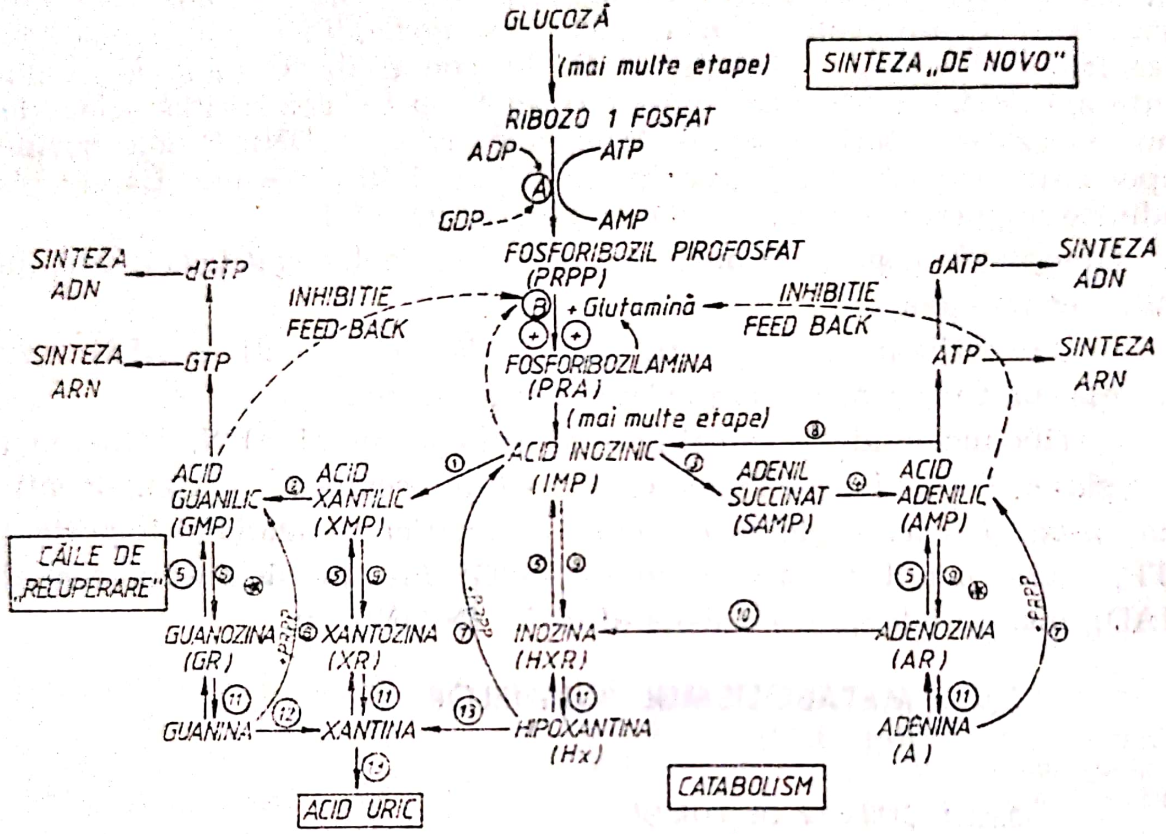

GLUCOZĂ
(mai multe etape)
SINTEZA „DE NOVO"
RIBOZO 1 FOSFAT
ADP
ATP
Ⓐ
GDP
AMP
FOSFORIBOZIL PIROFOSFAT (PRPP)
Ⓑ
+ Glutamină
⊕
FOSFORIBOZILAMINA (PRA)
(mai multe etape)
INHIBITIE FEED-BACK
INHIBITIE FEED BACK
SINTEZA ADN
dGTP
SINTEZA ARN
GTP
dATP
SINTEZA ADN
ATP
SINTEZA ARN
ACID INOZINIC (IMP)
①
②
③
④
⑧
ACID GUANILIC (GMP)
ACID XANTILIC (XMP)
ADENIL SUCCINAT (SAMP)
ACID ADENILIC (AMP)
CĂILE DE „RECUPERARE"
⑤
⑨
GUANOZINA (GR)
XANTOZINA (XR)
INOZINA (HXR)
ADENOZINA (AR)
⑥
⑦
+PRPP
⑩
⑪
GUANINA
XANTINA
HIPOXANTINA (Hx)
ADENINA (A)
⑫
⑬
ACID URIC
CATABOLISM

*Fig. 3.74.* Metabolismul purinelor (după R. Rodney Howell și L. Sinclair).
Enzimele implicate :
*A.* Fosforibozil pirofosfat sintetaza (PRPP-sintetaza).
*B* Fosforibozilpirofosfataminotransferaza (PRPP aminotransferaza).
1. Inozinmonofosfat dehidrogenaza (IMP dehidrogenaza).
2. Xantinmonofosfat aminaza (XMP-aminaza).
3. Adenilosuccinat sintetaza (SAMP sintetaza).
4. Adenilosuccinaza.
5. Nucleozidkinaza.
6. Hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferaza (HGPRT).
7. Adeninfosforiboziltransferaza (APRT).
8. Adenozinmonofosfat deaminaza (AMP-deaminaza).
9. Fosfataza (5′-nucleotidaza).
10. Adenozindeaminaza.
11. Nucleozid fosforilaza.
12. Guanaza.
13. Xantinoxidaza.

d) Existența unei „catene de recuperare" a purinelor *(salvage pathway)*, care permite resinteza unor baze purinice, plecînd de la guanină sau de la adenină (vezi de asemenea, fig. 3.75).

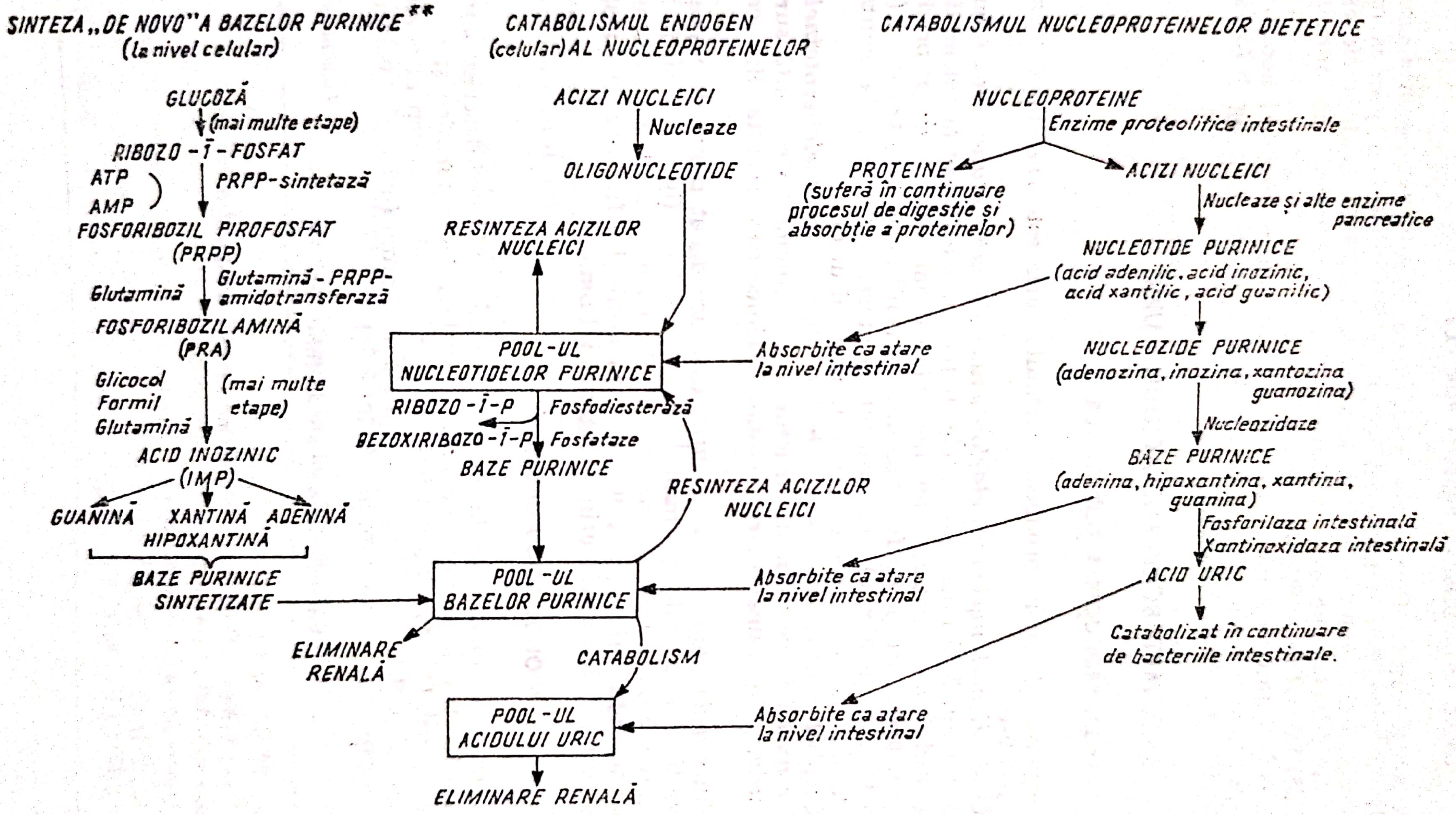

SINTEZA „DE NOVO" A BAZELOR PURINICE**
(la nivel celular)
CATABOLISMUL ENDOGEN
(celular) AL NUCLEOPROTEINELOR
CATABOLISMUL NUCLEOPROTEINELOR DIETETICE
GLUCOZĂ
(mai multe etape)
RIBOZO - 1 - FOSFAT
ATP
AMP
PRPP-sintetază
FOSFORIBOZIL PIROFOSFAT
(PRPP)
Glutamină
Glutamină - PRPP-amidotransferază
FOSFORIBOZIL AMINĂ
(PRA)
Glicocol
Formil
Glutamină
(mai multe etape)
ACID INOZINIC
(IMP)
GUANINĂ
XANTINĂ
ADENINĂ
HIPOXANTINĂ
BAZE PURINICE SINTETIZATE
ACIZI NUCLEICI
Nucleaze
OLIGONUCLEOTIDE
RESINTEZA ACIZILOR NUCLEICI
POOL-UL NUCLEOTIDELOR PURINICE
RIBOZO - 1 - P
DEZOXIRIBOZO - 1 - P
Fosfodiesterază
Fosfataze
BAZE PURINICE
RESINTEZA ACIZILOR NUCLEICI
POOL-UL BAZELOR PURINICE
ELIMINARE RENALĂ
CATABOLISM
POOL-UL ACIDULUI URIC
ELIMINARE RENALĂ
NUCLEOPROTEINE
Enzime proteolitice intestinale
PROTEINE
(suferă în continuare procesul de digestie și absorbție a proteinelor)
ACIZI NUCLEICI
Nucleaze și alte enzime pancreatice
NUCLEOTIDE PURINICE
(acid adenilic, acid inozinic, acid xantilic, acid guanilic)
Absorbite ca atare la nivel intestinal
NUCLEOZIDE PURINICE
(adenozina, inozina, xantozina guanozina)
Nucleozidaze
BAZE PURINICE
(adenina, hipoxantina, xantina, guanina)
Fosforilaza intestinală
Xantinoxidaza intestinală
Absorbite ca atare la nivel intestinal
ACID URIC
Catabolizat în continuare de bacteriile intestinale.
Absorbite ca atare la nivel intestinal

Fig. 3.75. Constituirea pool-ului nucleotidelor purinice și a pool-ului bazelor purinice în organism (schematic).

### 3.9.2.2. CATABOLISMUL BAZELOR PURINICE

Are drept termen final la om acidul uric. Omului îi lipsește enzima denumită uricaza, care transformă acidul uric în alantoină, produs mai hidrosolubil decît acidul uric, care se elimină în urină. Acidul uric este eliminat în principal pe cale renală, dar și pe cale intestinală (uricoliza intestinală) în mai mică măsură.

Fig. 3.74 înfățișează momentele importante ale constituirii pool-ului bazelor purinice și nucleotidelor în organism, în timp ce în fig. 3.75 este prezentat metabolismul purinelor.

## 3.9.3. METABOLISMUL ACIDULUI URIC

### 3.9.3.1. PRODUCEREA ACIDULUI URIC

În organismul uman, producerea acidului uric este rezultatul următoarelor procese :

*a) Catabolismul nucleoproteinelor aduse de alimentație.* După cum reiese și din fig. 3.75 nucleoproteinele dietei sînt desfăcute la nucleotide sau baze purinice, sub acțiunea enzimelor intestinale, sau au drept produs final acidul uric, care poate fi catabolizat în continuare la nivel local (de către bacteriile intestinale) sau absorbit ca atare, participînd la compunerea fondului metabolic comun (pool-ul acidului uric).

*b) Catabolismul endogen — la nivelul celular — al nucleoproteinelor și acizilor nucleici,* constituenți structurali ai celulelor, este o altă sursă de acid uric, prin transformarea bazelor purinice care rezultă din acest proces.

*c) Sinteza de novo a acidului uric,* care are drept punct de plecare biosinteza bazelor purinice pornind de la glucoză (vezi fig. 3.75), și, în final, oxidarea hipoxantinei și xantinei, cu formare de acid uric. Sinteza *de novo* a acidului uric se face în principal la nivelul ficatului și constituie sursa principală de acid uric în organismul uman.

### 3.9.3.2. POOL-UL ACIDULUI URIC

Este constituit plecînd de la modalitățile de producere descrise anterior și este în strînsă corelație cu *pool*-ul nucleotidelor purinice și cel al bazelor purinice. O măsură a mărimii fondului metabolic uman al acidului uric este dată de concentrația plasmatică a acestuia (uricemia, valorile normale la copil sînt prezentate în tabelul 3.68).

*Tabelul 3.68*

**Valorile normale ale acidului uric**

A. *În sînge :* 22–55 mg/l (sau 119–327 μ mol/l)
- la copil înainte de pubertate : 20–40 mg/l (190–240 μ mol/l)
- după pubertate, în adolescență :

    fete : 30–45 mg/l (176–268 μ mol/l)
    băieți : 30–55 mg/l (178–327 μ mol/l)

B. *În urină :* 840–1 100 mg/24 ore.

### 3.9.3.3. MODALITĂȚILE DE EXCREȚIE A ACIDULUI URIC

Sînt reprezentate de :

*a) uricoliza intestinală*, eliminarea pe cale intestinală, care are însă o importanță secundară ;

*b) eliminarea renală*, care constituie modalitatea principală de eliminare din organismul uman. Ea se produce prin : filtrarea glomerulară a cantităților solvite în lichidul extracelular, secreția tubulară prin mecanism activ și reabsorbția tubulară. O privire sintetică asupra metabolismului acidului uric este înfățișată în fig. 3.76.

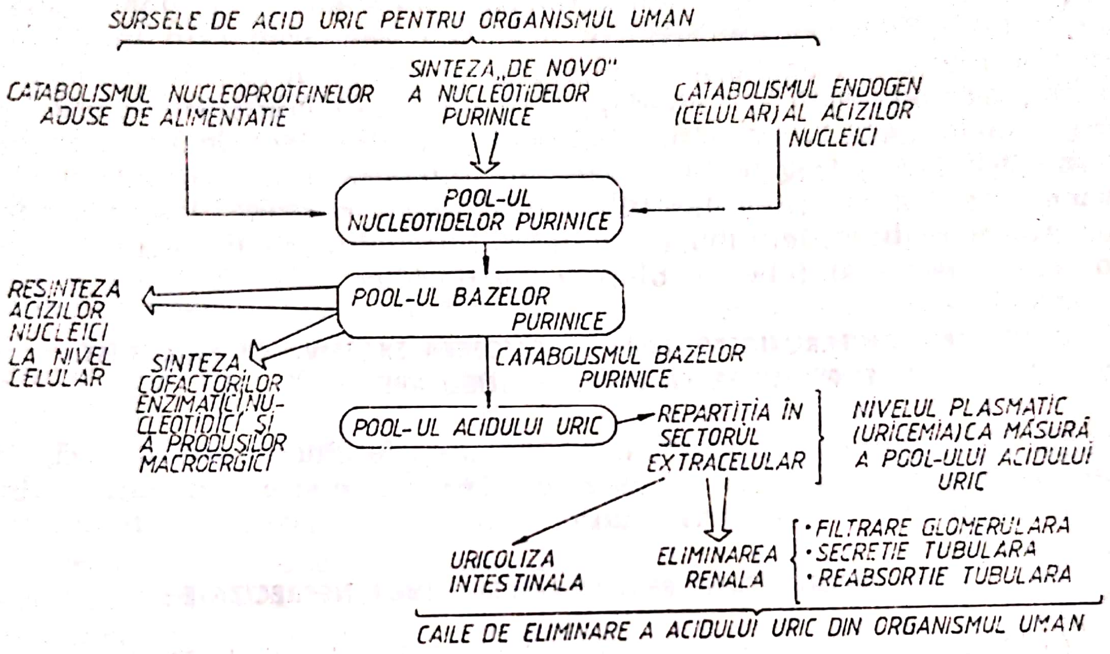

SURSELE DE ACID URIC PENTRU ORGANISMUL UMAN
CATABOLISMUL NUCLEOPROTEINELOR ADUSE DE ALIMENTAȚIE
SINTEZA „DE NOVO" A NUCLEOTIDELOR PURINICE
CATABOLISMUL ENDOGEN (CELULAR) AL ACIZILOR NUCLEICI
POOL-UL NUCLEOTIDELOR PURINICE
RESINTEZA ACIZILOR NUCLEICI LA NIVEL CELULAR
POOL-UL BAZELOR PURINICE
SINTEZA COFACTORILOR ENZIMATICI (NUCLEOTIDICI) ȘI A PRODUȘILOR MACROERGICI
CATABOLISMUL BAZELOR PURINICE
POOL-UL ACIDULUI URIC
REPARTIȚIA ÎN SECTORUL EXTRACELULAR
NIVELUL PLASMATIC (URICEMIA) CA MĂSURĂ A POOL-ULUI ACIDULUI URIC
URICOLIZA INTESTINALĂ
ELIMINAREA RENALĂ
• FILTRARE GLOMERULARĂ
• SECREȚIE TUBULARĂ
• REABSORȚIE TUBULARĂ
CĂILE DE ELIMINARE A ACIDULUI URIC DIN ORGANISMUL UMAN

*Fig. 3.76.* Privire sintetică asupra metabolismului acidului uric în organismul uman.

## 3.9.4. HIPERURICEMIILE

Plecînd de la înfățișarea sintetică a metabolismului acidului uric, *modalitățile de producere ale hiperuricemiilor la copil*, traducînd creșterea *pool*-ului acidului uric, sînt următoarele :

### 3.9.4.1. HIPERURICEMII PRIN PRODUCERE EXCESIVĂ DE ACID URIC :

*a)* bolile mieloproliferative (creșterea catabolismului nucleotidelor) ; *b)* tratamentul cu citostatice al leucemiilor acute și limfosarcoamelor (distrucție celulară masivă, cu eliberare de nucleoproteine) ; *c)* stările hemolitice recurente ; *d)* sinteza crescută după ingestia crescută de precursori (fructoză) ; *e)* creșterea sintezei *de novo* a acidului uric (ex. sindromul

Lesch-Nyhan, deficitul complet de hipoxantin-guanil-fosforiboziltransferază, HGPRT) ; *f)* psoriazis (sinteză crescută la nivelul pielii) ; *g)* guta primară (idiopatică), rară la copil.

#### 3.9.4.2. HIPERURICEMII PRIN EXCREȚIE RENALĂ SCĂZUTĂ :

*a)* scăderea masei renale funcționale (scăderea numărului nefronilor funcționali = insuficiența renală cronică), *b)* scăderea fluxului sanguin renal și a filtrării glomerulare (hipotiroidism) ; *c)* scăderea eliminării tubulare (scăderea fracției excretate în urină de acid uric) prin inhibiția : secreției tubulare de acid uric prin excesul de acid lactic în lichidele extracelulare (acidoza lactică, alactazia) ; a secreției tubulare prin excesul de corpi cetonici (acid aceto-acetic, acid beta-hidroxibutiric) (inaniție, acidocetoza diabetică, glicogenoze) ; a secreției tubulare prin substanțe medicamentoase sau toxice (salicilați în doze mici, pirazinamidă, plumb) ; *d)* creșterea reabsorbției tubulare a acidului uric : hipertensiunea arterială (coarctația de aortă), folosirea diureticelor tiazidice.

#### 3.9.4.3. HIPERURICEMII PRIN PRODUCEREA EXCESIVĂ DE ACID URIC ȘI PERTURBAREA EXCREȚIEI TUBULARE

*a)* Glicogenoza tip I, von Gierke (deficitul de glucozo-6-fosfatază), în care există atît o producere crescută de acid uric, cît și o perturbare a excreției tubulare, în consecința acidozei lactice.

#### 3.9.4.4. HIPERURICEMII PRIN MECANISME ÎNCĂ NEPRECIZATE :

*a)* Hiperlipoproteinemiile (tipurile III, IV, V) ; *b)* Boala Down (trisomia 21) ; *c)* Obezitatea.

*Consecințele acumulării excesive de acid uric în lichidul extracelular* sînt : a) precipitarea acidului uric la nivelul articulațiilor (depunere de microcristale în sinovială, cu reacție inflamatorie consecutivă), producîndu-se o artropatie microcristalină acută sau cronică ; b) precipitarea acidului uric la nivelul parenchimului renal, cu producerea nefropatiei interstițiale gutoase evoluînd către scleroză renală și insuficiență renală cronică ; c) precipitarea acidului uric în căile urinare, cu formarea litiazei urice, responsabilă de producerea colicilor renale, accidentelor obstructive ureterale cu hidronefroză secundară, complicațiilor infecțioase (infecții urinare) ; d) precipitarea în alte țesuturi mezenchimale decît articulațiile : țesutul subcutanat (tofii gutoși), mușchi, os.

#### 3.9.4.5. ANOMALIILE CONGENITALE DE METABOLISM INTERESÎND METABOLISMUL PURINELOR

##### 3.9.4.5.1. SINDROMUL LESCH-NYHAN

A. **Etiopatogenie.** Sindromul Lesch-Nyhan are un mecanism genetic de producere, cu transmisie recesivă legată de sex (X-linkat). Se manifestă la băieții hemizigoți, în timp ce mamele heterozigote sînt clinic indemne. Gena deficitară este responsabilă de perturbarea sintezei enzimei hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferazei (HGPRT), enzimă implicată în metabolismul purinelor. Pare să fie vorba de o anomalie a moleculei enzimei, demonstrîndu-se imunologic prezența enzimei, dar capacitatea funcțională este nedecelată. Ca urmare a anomaliei moleculare se produce un deficit funcțional al enzimei HGPRT. Deficitul — practic complet — de HGPRT, inhibă conversiunea a 2 baze purinice — guanina și hipoxantina — în ribonucleotizii respectivi : acidul inozinic și acidul guanilic. Aceste două molecule exercită un efect inhibitor, în mod normal, asupra PRPP — transferazei, care catalizează formarea fosforibozilaminei (vezi fig. 3.75).

B. **Fiziopatologie.** Manifestările bolii sînt în principal datorate hiperproducției de acid uric, secundară : *a)* formării în exces de xantină, cele 2 baze purinice — hipoxantina și guanina — nemaifiind transformate în ribonucleotizii respectivi ; în aceste condiții excesul de xantină este transformat în acid uric ; *b)* deficitul ribonucleotizilor respectivi — acidul inozinic și acidul guanilic — împiedică inhibiția amidotransferazei, avînd ca rezultat formarea în exces de fosforibozilamină și accelerîndu-se hiperproducția de acid uric. Experimental s-au găsit : acumularea de fosforibozilpirofosfat (PRPP), activitate crescută a fosforibozilpirofosfat-sintetazei (PRPP-sintetazei) de cca 3—10 ori față de normal (N. Reem, 1975).

Acumularea de PRPP permite ca o cantitate mai mare de hipoxantină să fie disponibilă pentru corversia la xantină și acid uric, sub acțiunea enzimei xantin-oxidaza, abundentă la nivelul ficatului și intestinului.

Producerea endogenă de acid uric poate fi crescută de 20 de ori, cu excreția sa crescută în urină și concomitent și a altor derivați ai purinelor. Creșterea sintezei *de novo* a acidului uric are drept rezultat hiperuricemia — *marker* biochimic caracteristic al sindromului — și precipitarea acidului uric în țesuturi (articulații, parenchim renal, căile urinare, țesut mezenchimal subcutanat, muscular, țesut osos), responsabilă de o mare parte din tabloul clinic. În sindromul Lesch-Nyhan există însă și manifestări neurologice caracteristice, care nu au explicație fiziopatologică satisfăcătoare în prezent. Studiile histologice au demonstrat prezența unor leziuni cerebrale difuze, confirmate și de pneumoencefalografie, care a arătat atrofie cortico-subcorticală cu dilatație ventriculară secundară. Manifestările neurologice nu sînt însă corelate cu hiperuricemia.

S-a sugerat că enzima interesată — HGPRT — este necesară pentru sinteza inozinei și guaninei, care participă la formarea unor nucleotizi importanți pentru activitatea normală a neuronilor. În cazul deficitului acestei enzime, depleția intracelulară a acestor nucleotide ar produce disfuncția celulară.

În orice caz, deficitul neurologic și tulburările de comportament din sindromul Lesch-Nyhan nu sînt rezolvate de tratamentul cu allopurinol, care inhibă enzima xantin-oxidaza și combate hiperuricemia.

Mizuno și Yugani (1974) ar fi obținut ameliorarea comportamentului agresiv, automutilant al bolnavilor, administrîndu-le 1-5-hidroxitriptofan, sugerînd că aceste tulburări ar fi consecința limitării producerii de serotonină la nivelul creierului ; datele nu au fost confirmate de alți autori.

**C. Tablou clinic.**

1) *Debutul manifestărilor clinice.* Marea majoritate a sugarilor sînt normali în primele luni de viață, deși s-a semnalat posibilitatea apariției unor manifestări, încă din această perioadă, ca hipo- sau hipertonia musculară, cristaluria (colorația portocalie a scutecelor pătate de urină este adesea primul semn remarcat de mamă), hematuria, crizele de agitație (sînt puse de unii autori în legătură cu durerile legate de o urolitiază particular de precoce), vărsăturile recurente. În general, primele semne caracteristice apar între 6 luni și 1 an, evoluția fiind ulterior constant către agravare.

2) *Semnele clinice în perioada de stare.* a) *Manifestările neuropsihice.* Conturează tabloul unei encefalopatii progresive. Se notează :

— *Mișcări anormale :* coreoatetoză, cu debut în jurul vîrstei de 6 luni, tremurătură intențională, distonie de postură, episoade de opistotonus (cu durată de mai multe minute și în cursul cărora pot surveni stridorul laringian sau cianoza) și mișcări „de forfecare“ la nivelul membrelor inferioare, prezente frecvent.

— *Hipertonie.* Indiferent dacă inițial a existat hiper- sau hipotonie, în cursul perioadei de stare se instalează o stare de hipertonie permanentă (piramidală — extrapiramidală), care se accentuează progresiv după primul an de viață.

Poziția este caracteristică : adducție a coapselor (aspect de „foarfecă“ la nivelul genunchilor), extensia piciorului pe gambă, flexia permanentă a halucelui ; membrele superioare sînt cu brațele în adducție, antebrațul flectat pe braț, mîna în semiflexie pe antebraț, adducție și pronație, degetele flectate. Se notează accentuarea reflexelor osteotendinoase, uneori semnul Babinski și prezența clonusului rotulian.

— *Întîrzierea achizițiilor psihomotorii sau regresiunea acestora.* QI este obișnuit sub 65, regresiunea fiind agravată de handicapul motor ca și de lipsa de stimulare. Se notează întîrzierea vorbirii, ulterior dizartrie, ceea ce perturbă comunicarea cu anturajul.

— *Tulburări de comportament.* În general, acestea debutează către vîrsta de 2—3 ani. Au un aspect particular, bolnavii prezentînd agresivitate marcată față de anturaj și de propria persoană. Autoagresivitatea conduce, de obicei, la automutilări : leziuni ale buzelor și mucoasei jugale după apariția dentiției, leziuni ale degetelor, mai rar la nivelul altor teritorii. Autoagresiunea și automutilarea nu se datoresc lipsei de sensibilitate, iar gesturile de agresiune față de anturaj sînt lipsite, în general, de încărcătură emoțională. Agresivitatea poate fi exagerată de frustare și anxietate și e însoțită, de obicei, de exagerarea semnelor neurologice.

b) *Manifestările datorate hiperuricemiei,* constau în :

— *semne ale litiazei urice* (cristalurie portocalie, hematurie macroscopică sau microscopică, dureri lombare, accidente obstructive, infecții urinare. Litiaza urică este, în general, radiotransparentă) ;

— *semnele nefropatiei urice interstițiale* (pot fi prezente începînd de la vîrsta de 2 luni ; se traduc prin pierderea puterii de concentrație a urinii, instalarea — mai devreme sau mai tîrziu în cursul evoluției — a unui sindrom poliuropolidipsic. Evoluția atingerii renale este către insuficiență renală cronică, care constituie o cauză de deces precoce) ;

— *artropatia gutoasă și tofii gutoși* (manifestările sînt similare celor din guta primară idiopatică — vezi mai jos — însă sînt rar întîlnite în sindromul Lesch-Nyhan. Depunerea de cristale de acid uric la nivelul scheletului produce osteoporoza, evidențiabilă pe radiografia scheletului).

3) *Alte semne clinice:*

- *întîrzierea creșterii* este constantă și are o explicație complexă : tulburarea aportului alimentar de calorii și proteine prin perturbarea actului alimentar (disfagie atetoidă, legată de sindromul motor), ca și insuficiență renală cronică cu multiplele sale anomalii metabolice ;
- *maturația osoasă* este uneori mai accentuată decît retardul staturoponderal ;
- *anemia macrocitară* este prezentă la unii bolnavi. Producerea sa pare să fie complexă. Deficitul de acid folic pare indubitabil, este însă perturbată și sinteza nucleotidelor necesară maturației normale în seria eritrocitară.

4) *Semnele biochimice.* a) *Hiperuricemia.* Este una din caracteristicile biochimice ale sindromului. În mod caracteristic, valorile uricemiei sînt foarte mari (10 mg% și peste).

Este de arătat însă că uneori — în anumite faze de evoluție — la unii bolnavi hiperuricemia poate lipsi.

b) *Creșterea uricozuriei.* Creșterea excreției urinare de acid uric (40—60 mg/kg/24 ore și peste !) este semnul biologic cel mai constant. De asemenea, raportul acid uric/creatinină este în mod caracteristic crescut. Se asociază cu creșterea excreției urinare de hipoxantină, xantinuria rămînînd normală. În consecință, un alt semn biologic este creșterea considerabilă a raportului molar hipoxantină/xantină în urină (Hx/X ; normal raportul este subunitar ; în sindromul Lesch-Nyhan poate ajunge la 8).

c) *Evidențierea creșterii sintezei de novo a acidului uric.* Injectarea intravenoasă de glicocol marcat radioactiv arată un procentaj crescut de încorporare a glicocolului marcat în acidul uric urinar (de 3 pînă la 20 de ori față de normal).

d) *Dozarea activității HGPRT.* Activitatea HGPRT este aproape nulă în hemolizatul de globule roșii, după cum o arată dozarea prin metode izotopice. Metodele imunologice au demonstrat prezența moleculei enzimatice inactive, ca urmare a unei anomalii moleculare.

Dozarea activității HGPRT este posibilă și în culturile de fibroblaști, dar nu se obțin totdeauna valori așa de scăzute ca în eritrocite.

### D. Diagnostic.

1. *Diagnisticul pozitiv.* Este sugerat de tabloul clinic caracteristic și confirmat de datele biochimice, în special de dozarea activității enzimei HGPRT.

2. *Diagnosticul diferențial.* În etapa clinică, sindromul Lesch-Nyhan trebuie diferențiat de alte paralizii cerebrale infantile, de care se deosebește prin prezența automutilării. Trebuie subliniat însă că automutilarea poate fi prezentă — în mod excepțional — și în paraliziile cerebrale infantile de altă etiologie în caz de deprimare emoțională.

Diferențierea este rezolvată și de aspectul biochimic caracteristic : hiperuricemia și hiperuricozuria.

Paraclinic, diagnosticul diferenţial se face cu alte hiperuricemii : a) hiperuricemia tranzitorie neonatală ; b) alte sindroame hiperuricemice (vezi paragraful 3.9.4), de care sindromul Lesch-Nyhan se diferenţiază prin : importanţa uricozuriei (raportul acid uric urinar/creatinină urinară are valori de 3—4, în timp ce în alte stări hiperuricemice el este inferior valorii de 0,75), creşterea raportului urinar Hx/X şi demonstrarea deficitului enzimatic specific.

E. **Evoluţie şi prognostic.** Evoluţia este progresivă, fiind grevată de handicapuri multiple : *1)* handicapul motor, totdeauna important, cel puţin începînd de la vîrsta de 2—3 ani ; dintre perturbările motorii, o gravitate deosebită o au tulburările de deglutiţie, care creează riscul accidentelor asfixice şi/sau denutriţiei ; *2)* deficitul intelectual, agravat de tulburările motorii şi de vorbire, ca şi de stimularea insuficientă impusă de tulburările de comportament (izolarea de copiii de aceeaşi vîrstă). Un element deosebit al prognosticului este prezenţa insuficienţei renale cronice, care conduce la deces precoce.

### F. **Profilaxie şi tratament.**

1) *Profilaxie: a) Depistarea formelor heterozigote.* Este posibilă în culturile de fibroblaşti, mozaicismul fiind evidenţiat în culturi de fibroblaşti. Prin metode autoradiografice sau radioizotopice, se demonstrează că celulele afectate nu utilizează hipoxantina marcată radioactiv, nu o încorporează în citoplasmă sub forma ADN sau ARN.

S-a încercat depistarea heterozigoţilor şi prin dozajul activităţii enzimatice (HGPRT) în rădăcina foliculului pilos. Rezultatele se obţin mai rapid, dar sînt mai puţin specifice (o valoare normală nu elimină starea de heterozigot).

b) *Sfatul genetic*

c) *Întreruperea terapeutică a sarcinii.* În cazul în care o femeie însărcinată este cunoscută ca heterozigotă sau a avut deja un copil cu sindrom Lesch-Nyhan, sînt indicate următoarele măsuri : • amniocenteza la vîrsta de 16—18 săptămîni de sarcină ; • determinarea sexului fetal ; • cultura de celule amniotice şi dozarea activităţii enzimatice (în caz că este de sex masculin) ; în caz de făt de sex masculin dovedit ca purtător al tarei este indicat avortul terapeutic.

2) *Tratamentul. Măsurile simptomatice :*

a) Alimentaţia şi hidratarea corectă sînt impuse de existenţa tulburărilor de deglutiţie, a vărsăturilor recurente şi a poliuriei.

b) Tratamentul complicaţiilor infecţioase (ITU), mecanice (obstructive) şi metabolice (insuficienţa renală cronică).

c) Măsuri fizioterapice care vizează contracturile şi atetoza.

d) Evitarea automutilării necesită : imobilizarea membrelor *(splinting)*, restricţia mişcărilor, tratament stomatologic (eventual extracţii dentare în caz de muşcături recurente).

e) Încercarea ameliorării tulburărilor de comportament pe cale medicamentoasă (Diazepam în doze sedative), vizînd menţinerea unui contact suficient cu mediul exterior şi anturajul.

f) Tratamentul de stimulare neuropsihică (dificil, necesită instituţii specializate şi personal competent).

*Măsurile specifice* de tratament :

a) Dieta săracă în purine nu pare să aibă un efect deosebit, întrucît hiperproducția de acid uric se datorește creșterii sintezei *de novo* a acestuia.

b) Tratamentul specific constă în folosirea Allopurinolului *per os* (10—20 mg/kg/zi sau 200—600 mg/24 ore, în 3—4 prize). Bazele teoretice ale utilizării medicamentului sînt reprezentate de efectele sale de reducere a producției totale de purine, de creștere a excreției oxipurinelor (xantina și hipoxantina) și de reducere a uricozuriei. Și practic se obțin efecte biologice importante : scăderea uricemiei și uricozuriei, creșterea proporțională a xantinuriei și hipoxantinuriei. Rezultatele clinice sînt însă mai slabe : litiaza și manifestările renale pot fi prevenite, se poate observa o ameliorare a funcționalității renale, artropatia și tofii gutoși pot fi preveniți. Chiar instituit în perioada neonatală, tratamentul cu Allopurinol (Milurit) nu poate împiedica dezvoltarea atingerii neurologice. Efectele secundare sînt rare și constau în : *rashuri* cutanate, diaree, disconfort digestiv, exacerbarea durerilor articulare la începutul tratamentului.

c) Alte măsuri utile de creștere a uricozuriei sînt : utilizarea Probenecidului în formele cu funcție renală normală (acesta crește *clearance*-ul acidului uric) ; diureză apoasă abundentă ; menținerea pH-ului urinar la valori cît mai apropiate de 7, prin utilizarea bicarbonatului de sodiu sau a citraților de sodiu (la pH = 5, solubilitatea acidului uric în urină este de cca 15 mg%, în timp ce la pH = 7, solubilitatea sa crește la 200 mg%).

d) Utilizarea experimentală a adeninei și a 2,6-diamino-purinei n-a dat efectele scontate asupra manifestărilor neurologice din sindromul Lesch-Nyhan. În schimb, anemia macrocitară răspunde la adenină, dar nu și la administrarea folaților.

### 3.9.4.5.2. GUTA

La copil, hiperuricemiile secundare (vezi paragraful 3.9.4) sînt mult mai frecvente decît *guta primară*.

*Guta primară* este o boală rară la copil*. Ea afectează predominant sexul masculin.

A. **Etiologie.** Este vorba de o afecțiune cu mecanism genetic de producere și transmitere ereditară variabilă : autosomal dominant cu penetranță variabilă, recesiv legat de sex (X-linkat).

B. **Patogenie.** Se sugerează că în rîndul formei genetice există 2 varietăți patogenice : 1) un număr mic de bolnavi au o reducere marcată a HGPRT, la valori mai mici de 5% din valoarea normală (reamintim că absența completă a activității enzimatice definește sindromul Lesch-Nyhan) ; 2) majoritatea bolnavilor au hiperproducție de acid uric și hiperuricemie datorită unei activități crescute a enzimei PRPP-sintetaza.

Indiferent de anomalia enzimatică, rezultatul este același : disponibilitate crescută a PRPP, conducînd la o creștere a sintezei endogene a acidului uric, hiperuricemie și depozitarea de cristale de acid uric în țesuturi, care determină manifestările specifice ale bolii. Gradul în care un bolnav cu nivel crescut de acid uric în ser dezvoltă artrita gutoasă depinde în mare măsură de severitatea și durata hiperuricemiei.

---

* Aproximativ 95% din artritele gutoase debutează postpubertar.

C. **Fiziopatologia** manifestărilor clinice ale bolii este similară acelora din alte stări hiperuricemice (vezi sidromul Lesch-Nyhan).

D. **Tabloul clinic.**

1) *Debutul* se situează obișnuit, în a 2-a decadă de viață, dar — excepțional — boala poate debuta foarte precoce (cea mai mică vîrstă raportată în literatură : 2 luni !).

2) *Manifestările precoce.* Litiaza urică are drept semne clinice : cristaluria (culoare portocalie a urinii !), hematurie macroscopică sau microscopică, colici renale, infecții urinare recidivante, accidente obstructive. Litiaza urică este obișnuit radiotransparentă.

*Nefropatia interstițială.* Se manifestă prin proteinurie și tulburări de concentrație a urinii. Evoluția se face către insuficiență renală cronică, uneori remarcabil de precoce (în primul an de viață).

3) *Manifestările din perioada de stare. Manifestările articulare.* Sînt rare înainte de pubertate. Sînt precedate, uneori, de poliartralgii și polimialgii tranzitorii. Caracteristic artritei gutoase sînt următoarele : *a)* debutul brusc, fără predilecție sezonieră ; *b)* localizările cele mai frecvente sînt la nivelul articulației metatarsofalangiene a halucelui ; la copil însă există destul de frecvent prindere poliarticulară (alte articulații mici ale piciorului, articulațiile gleznei, genunchiului, mîinii cu deformare fuziformă a degetelor, tablou foarte asemănător cu artrita reumatoidă juvenilă) ; *c)* aspectul inflamator al acestor artrite, care au un caracter migratoriu (puseu de 1—2 săptămîni, acompaniat de semne generale moderate, creșterea VSH și urmat de o descuamare a tegumentelor periarticulare la nivelul articulațiilor interesate).

Puseele articulare sînt repetitive (cu atît mai frecvent cu cît vîrsta de debut a fost mai precoce). Cu timpul intervalele libere sînt tot mai puțin clare, iar evoluția este, de regulă, către artrită cronică (artralgii, redoare matinală, epanșamente sinoviale durabile, atrofii musculare), pe acest fond putînd surveni noi atacuri acute. Uneori, evoluția cronică a artritei gutoase se observă *ab initio.*

*Tofii gutoși.* Sînt rari la copil, dar pot apărea după o evoluție mai îndelungată. Sediul depozitării subcutanate de cristale de acid uric poate fi oricare, dar mai frecvent tofii gutoși se observă la nivelul helixului, antehelixului, fețelor de extensie ale mîinii și degetelor, pumnilor, cotului, genunchilor. Inițial se manifestă ca mici papule eritematoase și evoluează către noduli galbeni, care pot depăși în unele cazuri 1 cm în diametru. Uneori se pot rupe, lăsînd să se scurgă un material cretos.

E. **Tablou biochimic** *și alte explorări paraclinice.* 1. *Hiperuricemia.* Este constantă. Valorile acidului uric sanguin depășesc, în general, 6 mg% ; 2. *Hiperuricozuria* însoțește în aproximativ 2/3 din cazuri creșterea acidului uric sanguin ; 3. *Examenul lichidului sinovial. Biopsia de sinovială.* Elementul esențial pe care-l furnizează aceste explorări este evidențierea cristalelor de acid uric (prezente în lichidul articular sau depozitate la nivelul sinovialei, cu reacție inflamatorie secundară) ; 4. *Studiul conținutului tofilor.* Evidențiază prezența acidului uric depozitat tisular (examen microscopic în lumină polarizată sau testul cu Murexid).

**F. Diagnostic.**

1) *Diagnosticul pozitiv* se stabilește pe baza datelor clinice și paraclinice caracteristice, înfățișate anterior.

2) *Diagnosticul diferențial.* Trebuie să ne gîndim la gută la copil, chiar la sugar, în prezența următoarelor sindroame : nefropatie interstițială ; insuficiență renală cronică cu debut precoce, litiază ureterală (în special dacă este vorba de un calcul radiotransparent (vezi tabelul 3.69), artropatii acute (similare atacului de RAA) sau cronice (similare ARJ). O altă problemă de diagnostic diferențial o constituie excluderea altor cauze de hiperuricemie (vezi paragraful 3.9.4).

*Tabelul 3.6*

**Cauze de calculoze reno-ureterale radiotransparente la copii și factorii favorizanți**
(după M. A. Nash — în A. M. Rudolph)

| | |
|---|---|
| *Calculi de acid uric :* (factor favorizant : urina acidă) | — Hiperuricozuriile secundare (vezi cap. 3.9.4)<br>— Sindromul Lesch-Nyhan<br>— Guta primară idiopatică (excepțională la copil)<br>— Diete cu conținut bogat în purine |
| *Calculi de xantină :* (factor favorizant) : urina acidă) | — Xantinuria ereditară<br>— Terapia cu allopurinol |

3) *Diagnosticul etiologic* este, în principal, un diagnostic de excludere. Trebuie diferențiate atît cauzele de hiperuricemie secundară, dar și anomaliile enzimatice congenitale susceptibile de a produce creșterea purinosintezei *de novo :* • *a)* deficitul parțial al enzimei HGPRT (cu transmisie recesivă legată de sex, guta primară idiopatică fiind transmisă autosomal dominant) ; • *b)* deficitul de glucozo-6-fosfatază (glicogenoza de tip 1, se transmite autosomal recesiv, are un tablou caracteristic — vezi anomaliile congenitale ale metabolismului hidrocarbonatelor) ; • *c)* alte cauze mai rare, demonstrabile prin evidențierea defectului enzimatic specific (activitate crescută a PRPP-sintetazei, activitate crescută a glutation-reductazei, anomalia glutamino-PRPP-amido-transferazei).

**G. Tratament, evoluție, prognostic.** Evoluția și prognosticul gutei primare, idiopatice, la copil sînt mai severe în formele cu debut precoce, în special în ceea ce privește atingerea renală (evoluție către insuficiență renală cronică), ca și prognosticul articular (evoluție către artropatie cronică).

Din punct de vedere *terapeutic :* a) Regimul alimentar cu conținut redus de nucleotide purinice pare să fie indicat și la copil (vezi tabelul 3.70) deși eficacitatea sa este îndoielnică, fiind crescută sinteza *de novo* a acidului uric ; b) Substanțele care cresc excreția urinară a acidului uric (Probenecidul) trebuie evitate ; c) Elementele de bază ale tratamentului sînt reprezentate de : Allopurinol (în aceleași doze ca în sindromul Lesch-Nyhan, cu rezultate bune), obținerea unei diureze abundente și alcalinizarea urinilor.

*Tabelul 3.70*

## Regimul în hiperuricemii
(după I. Mincu — N. Hâncu)

---

*Scopul prescrierii :*

- Scăderea hiperuricemiei
- Scăderea hiperuricozuriei

*Caracteristicile dietei :*

- Regim hipocaloric
- Regim hipopurinic
- Regim hipolipidic
- Regim normoglucidic
- Regim hiposodat
- Cu lichide în cantitate crescută
- Alcalinizant
- Bogat în reziduri.

*In puseul acut* (primele 48 ore) : regimul va fi compus din orez fiert, paste făinoase, supe-creme de legume, pireuri preparate fără grăsimi (din legume fierte), fructe.
Felurile de mîncare vor fi pregătite cît mai simplu, fără sare și grăsimi.

*Regimul de durată :*

Lapte și derivate :
- permise : laptele degresat, brînzeturile nesărate.

Carne și pește :
- permise în cantități reduse (*nu însă sub valoarea minimă de proteine necesară creșterii în funcție de vîrstă!*) : carne slabă și pește, fierte.

*Se exclud alimentale bogate în purine :* viscere, creier, scrumbii, sardele, heringi, anșoa.

Ouă :
- un ou fiert la 2 zile

Pîine :
- albă

Făinoase :
- permise

Legume :
- permise cele verzi sau fierte ca supe — creme de legume, pireuri (fierte fără grăsime) ;
- interzise : fasolea, bobul, lintea, mazărea, spanacul, ciupercile, sparanghelul, varza, conopida.

Fructe :
- permise toate (crude sau în compoturi) ;
- excluse cele oleaginoase (nuci, alune, arahide).

Dulciuri :
- permise : miere, aluaturile preparate fără grăsime, gelatine din fructele permise;
- excluse : ciocolată, patiseria pe bază de creme și foietaj.

Grăsimi :
- permise în cantitate redusă (la prepararea mîncării).

Băuturi :
- permise : sucuri de fructe, ape alcaline ;
- interzise : băuturile alcoolice, ceaiurile, cafea, cacao.

Vitamine :
- din fructele și legumele permise ;

Condimente :
- permise : oțet, lămîie, foi de dafin (în general permise aromatele) ;
- interzise picantele.

Sosuri :
- interzise cele pe bază de grăsime, condimentate.

---

*Tabelul 3.70* (continuare)

**Addenda : Conținutul în purine al unor alimente :**

| *Alimentul* | *Purine (mg/100 g)* | *Alimentul* | *Purine (mg/100 g)* |
|---|---|---|---|
| Ficat de vacă | 93 | Scrumbii, heringi | 790 |
| Creier | 195 | Crap | 54 |
| Carne de vacă | 40 | Pește afumat | 82 |
| Carne de vițel | 48 | Pastă de pește | 430 |
| Carne de porc slabă | 70 | Cacao | 1 900 |
| Carne de gîscă | 33 | Ciocolată | 620 |
| Limbă de vită | 55 | Fasole boabe | 44 |
| Carne de găină | 29 | Linte | 70 |
| Sardele în ulei | 118 | Mazăre | 45 |
| | | Spanac 70 | |
| | | Ciuperci 50 | |

### 3.9.4.5.3. XANTINURIA EREDITARĂ

Situațiile în care se poate produce xantinurie și sînt întîlnite în practica pediatrică sînt înfățișate în tabelul 3.71.

*Tabelul 3.71*

**Cauze de xantinurie la copil**

- Xantinuria ereditară (deficit determinat genetic al xantin-oxidazei)
- Guta primară (în rare cazuri în care există eliminare în exces și de xantină și de hipoxantină)
- Sindromul Lesch-Nyhan
  sau
  Guta primară idiopatică
- Hiperuricemiile secundare (malignități limforeticulare tratate cu citostatice)

} în tratament cu Allopurinol care blochează xantinoxidaza

Xantinuria ereditară este o boală rară.

A) **Etiopatogenie.** Este produsă prin mecanism genetic, cu transmisie autosomal recesivă. Hemizigoții nu au deficite metabolice demonstrabile prin metodele de *screening* actual.

Ca urmare a anomaliei genetice, există un deficit marcat al enzimei xantin-oxidaza (sub 10% din valoarea de la martorul normal, frecvent activitate nulă).

În acest fel este blocată oxidarea xantinei și hipoxantinei la acid uric. Sinteza *de novo* a acidului uric este împiedicată, uricemia și uricozuria reziduală fiind de origine alimentară.

Boala are o latență clinică completă la heterozigoți ; la homozigoți latența clinică poate fi prezentă pînă la vîrsta adultă.

B) **Tabloul clinic. Litiaza urinară.** Este elementul clinic dominant la copil și se manifestă prin : hematurie macroscopică sau microscopică, cristalurie, eliminarea în urină de calculi caracteristici (mici, ovalari, de consistență moale, de culoare brună, cu structură laminară evidențiabilă la secționare). Calculii sînt radiotransparenți. Pot da accidente obstructive ale căilor urinare. Compoziția xantinică a calculului poate fi identificată prin cromatografie și cristalografie în raze X. La adult s-au descris și semne musculare (fatigabilitate, dureri musculare după efort) și articulare (artrita), legate de depunerea tisulară de cristale de xantină și hipoxantină.

**C) Date biochimice**

*Scăderea uricemiei și uricozuriei.* Acidul uric sanguin are valori cuprinse între 0,04—1,3 mg%, iar uricozuria între 0 și 80 mg/24 ore.

*Creșterea concentrației plasmatice și a eliminărilor urinare de xantină și hipoxantină.* Normal, eliminările urinare de xantină sînt între 5—8,6 mg/24 ore. În xantinuria ereditară se întîlnesc valori de 100—600 mg/24 ore, xantina fiind marcat predominantă (între 50%—90% din excreția urinară de oxipurine/24 ore).

*Dozarea activității enzimatice a xantin-oxidazei.* Se practică pe fragmentele tisulare obținute prin biopsie de mucoasă jejunală sau PBH. Scăderea marcată sau absența activității enzimatice constituie elementul cel mai fidel pentru diagnostic.

**D) Diagnostic.**

a) *Diagnosticul pozitiv* se bazează în mare măsură pe datele biochimice înfățișate mai sus.

b) *Diagnosticul diferențial* impune : diferențierea altor situații care produc xantinurie (vezi tabelul 3.71) și a altor litiaze radiotransparente (vezi tabelul 3.69).

E) **Evoluția și prognosticul** sînt benigne, litiaza conducînd rareori la accidente obstructive sau complicații infecțioase.

F) **Profilaxia litiazei xantice** impune : • regim alimentar sărac în nucleoproteine purinice (eficacitate discutabilă), • asigurarea unei diureze abundente, • alcalinizarea pe termen lung a urinilor (de asemenea, eficacitatea este discutabilă ; modifică mai puțin solubilitatea xantinei și hipoxantinei decît cea a acidului uric : la valori ale pH = 5, solubilitatea xantinei este de 5 mg%, iar la pH = 7 de 11—13 mg%) și • tratamentul cu Allopurinol (vezi sindromul Lesch-Nyhan). Prezintă avantaje teoretice : scăderea raportului urinar xantină/hipoxantină, xantina fiind mai puțin solubilă în urină decît hipoxantina. Eficacitatea practică este însă inconstantă.

### 3.9.4.5.4. 2,8-DIHIDROADENINURIA

Este o afecțiune rară, boală cu mecanism genetic de producere și transmitere autosomal recesivă.

A) **Etiopatogenie.** Boala se datorește deficienței complete a enzimei adenin fosforibozilpirofosfatază (APRT). În consecința acestui deficit, adenina nu poate fi degradată decît pe calea xantin-oxidazei — prin 8-hidroxi-adenină — cu formare de 2,8-dihidroxi-adenină și eliminarea acesteia în urină în cantități crescute.

**B) Clinic.** Manifestarea esențială este litiaza urinară radiotransparentă, care se poate manifesta înaintea vîrstei de 2 ani. Calculii urinari sînt formați în principal de 2,8-hidroxi-adenină, cristalele sînt asemănătoare cu cele de acid uric. Nu există alte manifestări clinice.

**C) Tablou paraclinic.** Uricemia și uricozuria sînt normale. Eliminarea urinară de 2,8-hidroxi-adenină este crescută, aceasta este mai puțin solubilă în urină decît acidul uric, în special în condiții de pH alcalin al urinii.

**D) Diagnosticul** se stabilește în special prin dozarea APRT în lizatul de eritrocite (în cazul 2,8-dihidroxi-adeninuriei activitatea enzimatică este cifrată la valori mai mici de 1% din cele normale). Heterozigoții au excreție urinară crescută a oxipurinelor, iar valoarea APRT în lizatul eritrocitelor este compatibilă cu o cifră intermediară între aceea normală și valoarea patologică.

*Diagnosticul diferențial* se face cu litiazele urinare radiotransparente și în special, cu litiaza urică.

**E) Tratamentul** constă în : a) • regim sărac în purine (care reduce excreția oxipurinelor urinare mai mult decît la individul normal) ; b) • Allopurinol (10 mg/kg/zi, în 3—4 doze zilnice fracționate) care scade considerabil excreția urinară a 2,8-dihidroxi-adeninei și — în combinație cu regimul alimentar sărac în purine — o deprimă total (secundar apare însă o excreție urinară crescută de xantină și hipoxantină).

### 3.9.4.6. ALTE SINDROAME RARE DE ANOMALII ALE METABOLISMULUI PURINELOR

#### 3.9.4.6.1. SINDROMUL HIPERURICEMIE – DISPLAZIE DENTARĂ – ABSENȚA SECREȚIEI LACRIMALE

Este foarte rar ; a fost descris întîia dată de Nyhan și colab. (1969). Se caracterizează prin : a) sinteză purinică *de novo* crescută, activitate crescută a APRT, restul enzimelor implicate în metabolismul purinic fiind normale ; b) tabloul clinic asociind o întîrziere mentală (QI$\sim$60), dizartrie, tulburări de comportament (izolare), întîrziere în dezvoltarea staturală și displazie dentară, absența secreției lacrimale, cu răspuns normal la metacolină.

*Diagnosticul* diferențial se face — în special — cu sindromul Lesch-Nyhan și disautonomia familială, de care se diferențiază prin hiperuricemia moderată și hiperuricozurie.

*Tratamentul* se face cu Allopurinol conform schemelor discutate anterior.

#### 3.9.4.6.2. DEFICITUL DE ADENOZINDEAMINAZĂ. DEFICITUL DE NUCLEOZID-FOSFORILAZĂ

Ambele sînt rare. Se manifestă prin tulburări imunologice caracteristice (perturbarea funcției limfocitelor T, deficit de imunitate celulară). Sînt boli cu mecanism genetic de producere și transmisie autosomal recesivă. Deficitul enzimatic interesează atît limfocitele T, cît și B, dar manifestările se datoresc perturbării imunității mediate celular (vezi capitolul „Imunologie pediatrică“). Sînt afectate atît numărul limfocitelor T și B, cît și funcționalitatea acestora. Sînt prezente — uneori — anomalii asociate ale eritrocitelor (eritroblastopenie congenitală rezistentă la cortizon, anemie megaloblastică severă). Deficitul enzimatic a fost evidențiat și la nivelul seriei eritrocitare. În unele cazuri s-au descris și semne neurologice. Datele paraclinice demonstrează limfopenie moderată și deprimarea funcțiilor imunologice mediate celular.

#### 3.9.4.6.3. SINDROMUL HIPERURICEMIE – SURDITATE – ATAXIE

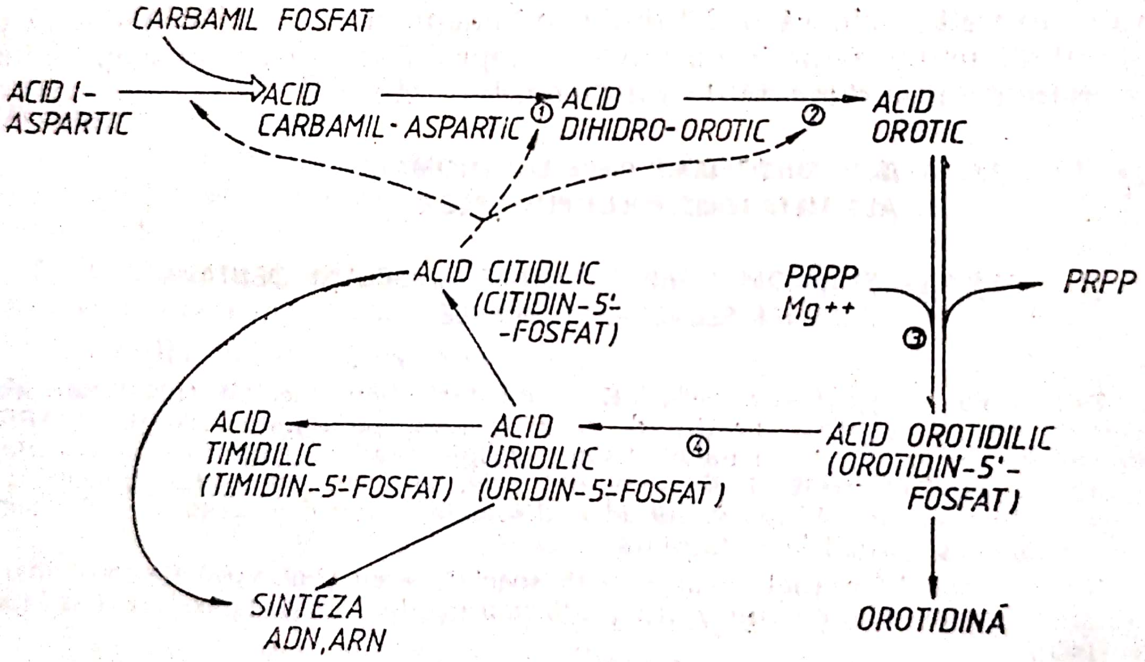
Este foarte rar. Are la bază un mecanism genetic, cu transmitere autosomal dominantă.

Asociază în mod caracteristic: a) • sindrom hiperuricemic, cu accese de artrită gutoasă și atingere renală, în general tardivă ; b) • surditate neurosenzorială ; c) • ataxie spinocerebeloasă.

S-au mai descris prezența cardiopatiei și adipozitate cervicodorsală. Tratamentul este același cu al sindromului Lesch-Nyhan (regim alimentar cu conținut redus de purine, favorizarea excreției urinare a acidului uric, allopurinol).

### 3.9.5. METABOLISMUL BAZELOR PIRIMIDINICE

O reprezentarea schematică a metabolismului pirimidinelor este înfățișată în fig. 3.77.


CARBAMIL FOSFAT
ACID L-ASPARTIC
ACID CARBAMIL-ASPARTIC
①
ACID DIHIDRO-OROTIC
②
ACID OROTIC
ACID CITIDILIC (CITIDIN-5'-FOSFAT)
PRPP Mg++
PRPP
③
ACID TIMIDILIC (TIMIDIN-5'-FOSFAT)
ACID URIDILIC (URIDIN-5'-FOSFAT)
④
ACID OROTIDILIC (OROTIDIN-5'-FOSFAT)
SINTEZA ADN,ARN
OROTIDINĂ

ENZIME IMPLICATE

1. DIHIDRO-OROTAZA.
2. DIHIDRO-OROTIC DEHIDROGENAZA.
3. PIROFOSFORILAZA-OROTIDILICĂ (OROTAT-FOSFORIBOZIL-TRANSFERAZA)
4. DECARBOXILAZA OROTIDICĂ.

LEGENDĂ:

PRPP — fosforibozil pirofosfat.

----→ inhibiție enzimatică prin mecanism feed-back.

Fig. 3.77. Reprezentare schematică a metabolismului pirimidinelor.

## 3.9.6. SINDROAME DATORITE PERTURBĂRILOR METABOLISMULUI INTERMEDIAR AL PIRIMIDINELOR

### 3.9.6.1. ACIDURIA OROTICĂ FAMILIALĂ

**A) Etiopatogenie.** Este o afecțiune rară. Are mecanism genetic de producere, cu transmitere autosomal recesivă. Perturbarea esențială este deficitul enzimatic al pirofosforilazei orotidilice (orotat fosforibozil transferaza) și al decarboxilazei orotidilice (vezi fig. 3.77). În consecință, sinteza pirimidinelor este împiedicată ; transformarea precursorilor la acid orotic este posibilă, dar blocajul enzimatic nu permite formarea nucleotidelor pirimidinice, producîndu-se un deficit de uridin-5'-fosfat, citidin-5'-fosfat și timidin-5'-fosfat. *En amonte* de blocajul enzimatic se acumulează acidul orotic, care se excretă în cantități foarte crescute în urină. Manifestările clinice ale sindromului sînt în raport cu : • depleția celulară de nucleotide pirimidinice (la nivelul SNC și măduvei osoase, perturbările fiind corectate prin administrarea de uridină) și cu • creșterea excreției urinare de acid orotic și precipitarea urinară a acestuia, conducînd la litiază urinară, cu complicațiile sale.

**B) Tablou clinic.** Manifestările descrise sînt : a) anemia. Constituie manifestarea clinică dominantă. Debutul anemiei se situează între 3—7 luni. În sîngele periferic aspectul este de anemie hipocromă, cu anizocitoză și poikilocitoză, dar uneori și cu prezența macrocitelor și a unor rare hematii nucleate. Se remarcă tendința la leucopenie, cu monocitoză relativă. Trombocitele nu sînt interesate. Măduva osoasă este hipercelulară, demonstrînd megaloblastoză și sideroblastoză excesivă. Fierul seric poate fi normal, crescut sau scăzut. Nivelurile plasmatice ale vitaminei $B_{12}$ și acidului folic sînt normale ; b) întîrzierea psihomotorie ; c) deficit staturoponderal ; d) tendință la infecții recidivante (în mod semnificativ se constată prezența unei diaree cronice) ; e) manifestări de urolitiază (constau în hematurie, proteinurie, colici renale, accidente obstructive ureterale și sînt legate de precipitarea în urină a acidului orotic) ; f) manifestări clinice mai rare (strabism, anomalii ale fanerelor, pigmentație anormală a sclerelor).

**C. Date biochimice.** a) *Excreția crescută în urină de acid orotic.* Eliminările urinare de acid orotic sînt crescute considerabil (500—1 500 mg/24 ore ; normal sub 1,5 mg/24 ore). Calitativ, păstrarea urinii la gheață duce la precipitarea vizibilă macroscopic, iar sumarul de urină evidențiază prezența cristalelor aciculare, grupate „în rozetă". b) *Scăderea marcată a activității enzimelor orotat-fosforibozil transferaza și decarboxilaza orotidilică.*. Se evidențiază în hematii, leucocite și — în mod constant — în culturile de fibroblaști. Scăderea este marcată (valori sub 1% din activitatea de la martor).

**D) Diagnostic.**

a) *Diagnosticul pozitiv* se pune pe baza tabloului clinic, cristaluriei, eliminării crescute de acid orotic și dozajului enzimelor interesate.

b) *Diagnosticul diferențial* necesită — în etapa clinică — eliminarea : • anemiilor megaloblastice ale sugarului și copilului (vezi anemiile nutriționale) ; • altor cauze de retard psihomotor, • litiazelor urinare de alte etiologii și a altor cauze de excreție urinară crescută de acid orotic: administrarea terapeutică de 6-azauridin, deficitul de ornitin-carbamat-transferaza (vezi anomaliile ciclului ureei).

E) **Prognosticul** în absența terapiei specifice este sever.

F) **Tratamentul** constă în:

a) *Măsuri simptomatice:* transfuzii de sînge sau masă eritrocitară pentru corectarea anemiei și aport lichidian important pentru prevenirea precipitării urinare de acid orotic.

b) *Măsuri specifice:* administrarea orală de uridină (150 mg/kg/24 ore, reduce cu aproximativ 3/4 excreția urinară de acid orotic, corijează sindromul hematologic, influențînd favorabil creșterea și — posibil — și dezvoltarea neuropsihică. Administrarea trebuie continuată pe toată durata vieții bolnavului, fără întrerupere.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. DESBOIS J. CL. — capitolul „Troubles primitifs du métabolisme des bases puriques et pyrimidiques", pp. 1 416—1 426, în „Pédiatrie pratique", vol. II, sub redacția R. Perelman, editura Maloine, Paris, 1979.
2. HOWELL R. R. — capitolul 8.23: "Defects in metabolism of purines and pyrimidines" în V. Vaughan, R. J. McKay, R. Behrman (sub redacția): "Nelson Textbook of Pediatrics", ediția a 11-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia—London—Toronto, 1979, pp. 548—552.
3. HELLEY W. N. — Cap. "Disorders of nucleic acid metabolism", pp. 479—488, în "Harrison's Principles of Internal Medicine", ediția a 9-a, International Student Edition, Tokio, 1980.
4. MATEI I. — capitolul „Patalogia ereditară a metabolismului purinelor", pp. 407—408 în „Medicina internă", vol. 2, sub redacția I. Bruckner, Editura medicală, București, 1980.
5. MINCU I., HÂNCU N. — Bolile metabolice în practica medicală, vol. 2, pp. 55—74, Editura „Dacia", Cluj-Napoca, 1981.
6. NASH M. A. — RUDOLPH M. A. — Pediatrics, ed. 16-a, ACC, New York, 1977, p. 1 321.
7. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — capitolul „Tulburări ereditare ale metabolismului purinelor și pirimidinelor", p. 301—323, în Popescu V., Dragomir D., Arion C. „Curs de pediatrie. Boli de metabolism", Litografia IMF, București, 1982.
8. SINCLAIR L. — Metabolic disease in childhood, pp. 451—460, Butterworth, London, 1978.

## 3.10. TULBURĂRI EREDITARE ALE METABOLISMULUI PROTEINELOR PLASMATICE

A. **Tulburări ereditare ale albuminei plasmatice.** *Analbuminemia.* Este o boală genetică rară, care se transmite după modul autosomal recesiv. Tabloul clinic este asimptomatic sau discret: edeme ale gleznelor la sfîrșitul zilei, edeme premenstruale. Biochimic se constată absența albuminei plasmatice. Timpul de înjumătățire al albuminei este foarte prelungit: 40—100 zile (normal: 25—65 zile). Tratamentul constă din administrarea periodică de albumină. De obicei, nu este necesar nici un tratament, întrucît maladia este de cele mai multe ori asimptomatică.

*Albumina dublă* (Bisalbuminemia). Se transmite autosomal recesiv. A fost observată — în mod tranzitoriu — în cursul mixedemului, nefrozei, plasmocitomului, comei diabetice, eclampsiei. Clinic nu se constată nici o tulburare ; copiii sînt bine dezvoltați. Biochimic, electroforeza proteinelor evidențiază alături de albumina A, un al doilea loc de migrație, pentru albumina B.

B. **Deficiența în haptoglobină.** Haptoglobina este o alfa 2-globulină care leagă hemoglobina liberă. În mod normal există un mare polimorfism fenotipic al tipurilor de haptoglobine. Tabloul clinic este deseori asimptomatic ; alteori este întîlnită la copii cu anemie hemolitică severă. Biochimic, deficiența sau absența haptoglobinei este evidențiată electroforetic, în gel de amidon.

C. **Abetalipoproteinemia** (acantocitoza) : vezi hipolipoproteinemiile familiale (3.7.2.2.2).

D. **Analfalipoproteinemia** (boala din Tangier) : vezi hipolipoproteinemiile familiale (3.7.2.2.1).

E) **Absența transferinei** (atransferinemia congenitală) Transferina (siderofilina) este o beta-2-globulină plasmatică, cu greutate moleculară de 90 000 ; are rol în transportul fierului. În condiții normale, transferina este saturată cu fier numai în proporție de 35% din capacitatea sa, restul constituind capacitatea latentă de saturare. Se notează paloare (prezentă de la naștere, marcată), întîrziere în dezvoltarea somatică, hepatosplenomegalie. Biologic, se notează : anemie, insensibilă la antianemicele uzuale, hipocromie, numeroși eritroblaști tineri în măduva osoasă, ciroză și sideroză hepatică (la biopunctura hepatică), absența completă a transferinei, prezența de anticorpi față de transferină (după mai multe transfuzii de sînge).

Într-un caz studiat moartea s-a produs la 7 ani și a fost atribuită hemosiderozei. Studiul părinților a arătat prezența la aceștia de mici cantități de transferină plasmatică ; acest fapt a sugerat o transmisiune recesiv-autosomală a bolii.

F) **Deficitul de inhibitor al C'-1-esterazei.** Inhibitorul C'-1-esterază este o alfa-globulină care inhibă activitatea fracțiunii C'-1 a esterazei. Scăderea activității acestei proteine plasmatice cu rol de inhibitor face să crească mult concentrația esterazei și această perturbare este responsabilă de creșterea permeabilității capilare cu realizarea unui tablou clinic de edem angioneurotic ereditar sau urticarie gigantă. Se citează și cazuri severe, cu evoluție letală de edem laringian. Bolnavii sînt aparent heterozigoți, prezentînd fluctuații ale nivelului seric al inhibitorului și edeme tranzitorii. Nu sînt cunoscute cazuri homozigote în această afecțiune.

Ca test *screening* al bolii se utilizează testul Beutler ; sîngele patologic produce fluorescență.

G) **Deficitul de alfa-1-antitripsină.**

1. *Etiopatogenie.* Alfa-1-antitripsina (alfa-1-AT) este o glicoproteină sintetizată în ficat, cu greutate moleculară M = 50 000—60 000. Reprezintă aproximativ 90% din concentrația serică a alfa-1-globulinelor. Controlul genetic al sintezei acestei proteine se crede că se face printr-o singură genă autosomală, în componența căreia intră cel puțin 25 de alele

diferite, codominante. Ele determină : a) concentrația serică a acestei glicoproteine ; b) activitatea funcțională a acestei antienzime ; c) mobilitatea sa electroforetică.

Rolul fiziologic al alfa-1-AT este încă incomplet cunoscut : a) inhibă activitatea triptică a serului ; b) inhibă activitatea elastazelor, a colagenazelor și proteazelor bacteriene sau leucocitare (din polimorfonucleare). De inhibiția acestor proteaze pare să fie legat rolul său de a controla răspunsul tisular la infecții și inflamații și — în particular — funcția de modificare a răspunsului celulelor la enzimele eliberate din bacteriile lizate sau celulele distruse în focarul inflamator ; c) inhibă activitatea plasminogenului, putînd influența astfel fenomenele locale de coagulare și fibrinoliză.

Studiul alelelor care determină proprietățile alfa-1-AT a permis o *clasificare fenotipică* în sistemul inhibitor al proteazelor (Pi : protease inhibitor), după cum reiese din tabelul 3.72.

*Tabelul 3.72*

**Alelele care participă la constituirea sistemului Pi (protease inhibitor) și metodele de laborator de evidențiere**
(după Perelman)

| *Metoda de detecție* | *Alele detectate* |
|---|---|
| Electroforeza în gel de amidon la pH acid a serului | B, C, D, E, $E_2$, F, G, I, L, M, N, P, S, V, W, X, Y, $Y_2$ |
| Electroforeza serului în glucoză | $F_2$, $M_{Baldwin}$, $M_1$, $W_2$ |
| Imunoprecipitare bidimensională | Z |

Se realizează următoarele fenotipuri :

- *Fenotipul O,* în care în ser nu se detectează alfa-1-AT, iar activitatea sa funcțională este nulă. Constituie o eventualitate rarisimă în practică.
- *Fenotipul normal* (Pi[*] MM sau Pi M), în care alfa-1-AT este normală. atît în ceea ce privește concentrația serică, cît și activitatea funcțională. Este eventualitatea cea mai frecvent întîlnită, prezentă la circa 70% din populație.
- *Fenotipurile patologice,* constituind situații homozigote pentru alele anormale, sînt :

— *Pi ZZ* (PiZ), întîlnit la 0,07—0,2% din populație și caracterizat prin : deficit cantitativ important al alfa-1-AT serice (cca 15% din valorile normale), activitate funcțională diminuată, evoluție marcată de prezența, în cele mai multe situații, a manifestărilor clinice într-un moment dat, în cursul vieții și prezența, de cele mai multe ori, de manifestări respiratorii și hepatice asociate.

---

[*] Pi = *protease inhibitor*

— *Starea homozigotă pentru o altă alelă anormală:* Pi Z, Pi S, Pi P, Pi W, care conduce la diminuarea concentrației serice a alfa-1-AT, în măsură variabilă, și prezența — de asemenea variabilă de la un caz la altul — de manifestări clinice caracteristice.

— *Heterozigotismul* (Pi MZ) și *dublul heterozigotism* (Pi SZ), eventualități mai rare, cu concentrații serice ale alfa-1-AT variabile și manifestări clinice de gravitate diferită. Se consideră, în general, că prezența fenotipurilor patologice este întîlnită în 6—14% în populația generală, iar existența lor determină manifestări respiratorii (în 50—60% din cazuri se notează dezvoltarea emfizemului pulmonar cu debutul la vîrsta de adult tînăr) și hepatice (10—20% din cazuri prezintă hepatopatii cronice, cu evoluție severă, cirogenă și debut în copilărie).

2. *Fiziopatologia* manifestărilor caracteristice acestei erori congenitale de metabolism este legată de controlul sistemelor tisulare proteaze/antiproteaze pe care-l realizează la individul normal. Deficitul de alfa-1-AT condiționează perturbarea sistemului inhibitor al proteazelor tisulare și, deci, o acțiune crescută a proteazelor bacteriene, virale sau celulare eliberate prin leziunile tisulare determinate de acești agenți. În aceste condiții se realizează o inflamație cronică hepatică sau bronhopulmonară. În determinarea hepatopatiei cronice pare să intervină un factor genetic asociat care condiționează apariția sau nu a acesteia; se incriminează perturbarea persistentă a imunității celulare, după cum o arată studiile experimentale evidențiind citotoxicitatea limfocitelor bolnavului față de hepatocitele izolate de iepure (Smith și colab., 1977). Factorul declanșator al inflamației hepatice cronice pare să acționeze intrauterin sau perinatal, așa cum o susțin datele clinice asociate; o proporție semnificativă a copiilor cu deficit de alfa-1-AT au o greutate scăzută la naștere, iar la marea lor majoritate există o anamneză de icter obstructiv în primele luni de viață. Pentru producerea leziunilor pulmonare, elementul esențial se crede că este constituit de nivelul scăzut al inhibitorilor factorilor chemotactici leucocitari, ceea ce conduce la o atracție marcată a polimorfonuclearelor la nivelul leziunilor tisulare și realizarea emfizemului.

3. *Manifestările clinice.* Deficitul de alfa-1-AT se transmite genetic autosomal recesiv: manifestările clinice debutează însă rareori în copilărie. Manifestările caracteristice sînt:

a) *Manifestările respiratorii:* tuse persistentă, infecții respiratorii recidivante, prezența, uneori, a condensărilor pulmonare cu caracter trenant și prezența, uneori, a puseelor de dispnee expiratorie recidivantă. Imaginile radiologice, normale inițial, ajung în evoluție să îmbrace aspectul tipic de emfizem cronic, cu hiperclaritate pulmonară îndeosebi la baze. Scintigrafia pulmonară evidențiază hipoperfuzia acelorași teritorii pulmonare, iar probele funcționale respiratorii traduc prezența sindromului obstructiv bronșic permanent. Manifestările respiratorii sînt, în general, apanajul adultului tînăr.

b) *Manifestările hepatice.* Îmbracă următoarele 2 aspecte caracteristice: *Icterul colestatic cu debut în prima lună de viață.* Se manifestă ca

„sindrom al hepatitei neonatale“. În evoluție, aceasta poate realiza colestază permanentă, prin atrezia căilor biliare intrahepatice, cu evoluție rapid cirogenă (eventualitate rară). Mai frecvent însă, colestaza neonatală poate înregistra o regresiune către vîrsta de 6 luni, urmată de vindecare (uneori cu hepatomegalie și semne biologice de colestază frustă) sau poate merge către constituirea, în interval de 1—3 ani, a unei ciroze cu evoluție în ritm variabil.

— *Ciroza cu debut în a 2-a copilărie sau adolescență,* frecvent asociată cu hipertensiune portală și prognostic rezervat.

*Puncția biopsie hepatică* în deficiența alfa-1-AT arată precoce un aspect de stază biliară cu inflamație periportală și necroză focală, evoluția cea mai des întîlnită fiind către o ciroză biliară. Un aspect specific îl constituie prezența în citoplasma hepatocitelor a unor granulații PAS-pozitive, care dau reacții pozitive în imunofluorescență cu anticorpii anti-alfa-1-AT marcați cu fluoresceină. În microscopia electronică aceste granulații apar omogene și sînt situate în reticulul endoplasmatic al celulei hepatice.

De arătat că, uneori, se poate nota asocierea manifestărilor respiratorii cu cele hepatice ale deficienței de alfa-1-AT.

c) *Alte manifestări.* S-a demonstrat prezența asocierii ciroză hepatică±atingere pulmonară±glomerulonefrită realizată prin „complexe imune“ (hematurie±proteinurie±insuficiență renală). Chiar și în caz de ciroză hepatică fără semne de participare renală, necroptic s-au demonstrat leziuni de glomerulonefrită membranoproliferativă cu depozite mezangiale de imunoglobuline și — uneori — de alfa-1-antitripsină (Sharp).

4. *Manifestări biologice.* Constau în:

— *Nivelul scăzut al alfa-1-globulinelor în electroforeza proteinelor serice.* În cazurile homozigote se decelează o scădere marcată a alfa-1-globulinelor în electroforeza proteinelor serice, ceea ce constituie un test *screening* al acestei deficiențe. Starea de heterozigot nu poate fi însă decelată în electroforeză (în mod normal, alfa-1-AT reprezintă 90% din concentrația alfa-1-globulinelor plasmatice).

— *Deficitul funcțional al antienzimei.* În starea de homozigotism se remarcă o scădere marcată a puterii antitriptice a serului (în mod normal, 1,07± 0,20 mg tripsină sînt inactivate de 1 ml ser; în cazurile homozigote activitatea antitriptică este foarte scăzută, iar în cazurile heterozigote puterea antitriptică este de cca 0,40—0,80 din valoarea normală).

— *Deficitul cantitativ al alfa-1-antitripsinei demonstrat prin metode imunochimice.* Prin metoda imunodifuziei radiale (Mancini), valorile normale ale concentrației alfa-1-AT în ser sînt de 200—400 mg%. În cazurile homozigote valorile sînt mult scăzute, iar în cele heterozigote există valori cu puțin superioare la 50% din valoarea normală, ceea ce nu este însă suficient pentru un diagnostic biologic de finețe.

De arătat, în plus, că există numeroase situații patologice care falsifică rezultatele dozării cantitative:

— în detresa respiratorie neonatală s-a descris o diminuare tranzitorie, necondiționată genetic, a alfa-1-AT;

— o creștere tranzitorie, nespecifică, a alfa-1-AT este demonstrată în inflamații, infecții, hiperbilirubinemii, unele boli hepatice acute, sarcină etc.

*Modificarea fenotipurilor Pi*

Deficitul de alfa-1-AT se însoțește de existența unor fenotipuri patologice în sistemul Pi, după — cum s-a arătat mai sus, demonstrate prin metode specifice (vezi tabelul 3.72).

5. Diagnosticul de deficiență de alfa-1-AT trebuie luat în discuție la copil — în următoarele situații : bronhopneumopatiile cronice obstructive, hepatita neonatală și cirozele hepatice.

Diagnosticul pozitiv pleacă — de obicei — de la semnele clinice descrise, de la nivelul scăzut al alfa-1-globulinelor în electroforeza proteinelor serice sau de la o anchetă familială cauzată de un caz de deficit demonstrat la adult. El se bazează pe semnele biologice descrise anterior și, în special, pe cercetarea fenotipului în sistemul Pi.

6. Prognosticul deficitului de alfa-1-AT la copil nu este încă bine precizat în prezent. O serie de aspecte sînt însă clare : a) posibilitatea ca formele care debutează la copil să aibă un prognostic mai sever decît acelea care debutează la adult ; b) prognosticul formelor cu atingere hepatică este particular de rezervat la copil.

7. *Tratament.* În prezent nu există măsuri terapeutice specifice. Sînt indicate următoarele măsuri de tratament simptomatic : a) terapie energică a infecțiilor respiratorii, chiar benigne ; b) efectuarea sistematică a imunizărilor antivirale specifice pentru infecțiile respiratorii (în special vaccinarea antirujeolică) ; c) tratamentul colestazei cronice și al insuficienței hepatice în cazurile cu atingere hepatică.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AUERBACH H. V. — "Defects in plasma proteins", în "Nelson Textbook of Pediatrics" XI-edition, cap. 8, Inborn errors of metabolism, p. 552—553, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1979.
2. LAMY M., ROYER P., FREZAL J., REY J. — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant, Masson et Cie éditeurs, Paris, 1968.
3. PERELMAN R., DESBOIS J. CL., BOISSE J., COURPOTIN C., BEAL G., GORIN R., LESTRADET H. — Pathologie des métabolismes et de la nutrition, în Perelman R. „Pédiatrie pratique", tome II, Maloine S. A. éditeur, 1979, p. 1 411—1 416.
4. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Tulburări ereditare ale metabolismului proteinelor plasmatice", p. 324—329, în Popescu V., Dragomir D., Arion C. „Curs de pediatrie. Boli de metabolism", Litografia IMF, București, 1982.
5. SHARP H. L. — The current status of alpha-1-antitrypsin, a protease inhibitor in Gastrointestinal disease, *Gastroenterology*, 70, 611, 1976.
6. TALAMO R. C. — Basic and clinical aspects of alpha-1-antitrypsin, *Pediatrics*, 1975, 56, 91.
7. STANBURY J. B., WYNGAARDEN J. B., FREDRICKSON D. S. (eds.) — The metabolic basis of inherited disease, 4-th edition, New York, Mc Graw-Hill, 1978.

## 3.11. TULBURĂRI (DEFICITE) EREDITARE ALE UNOR ENZIME PLASMATICE

A. **Deficitul în creșterea activității pseudocolinesterazei.** Pseudocolinesteraza este o enzimă prezentă în mod normal în plasmă, ficat, neuroni. Anomalia poate fi depistată prin reacția la acțiunea relaxantelor musculare (succinil-colină). La normali, pseudocolinesteraza distruge rapid relaxantul, care are astfel efecte tranzitorii.

Se descriu două tipuri de anomalii ale activității pseudocolinesterazei :

1) *Deficitul de pseudocolinesterază.* În această situație, relaxantul muscular este scindat anormal de lent sau deloc ; apare apnee prelungită ce necesită intubație traheală și transfuzii de plasmă normală (aport de enzimă).

2. *Creșterea activității pseudocolinesterazice* se caracterizează prin rezistență neobișnuită la efectele farmacologice ale relaxantelor musculare.

B. **Deficiența de lecitin-colesterol-aciltransferază** (LCAT). LCAT este o enzimă plasmatică care are rol în esterificarea colesterolului. Absența aproape completă a LCAT a fost descrisă la trei surori care prezentau clinic, opacitate corneeană și anemie normocromă, iar biochimic, proteinurie, scăderea sau anomalia mai multor lipoproteine plasmatice (alfa-lipoproteinele și prebeta-lipoproteinele), absența lecitinei, creșterea colesterolului liber, absența colesterolului esterificat, hiperlipemie. Boala se transmite recesiv-autosomal.

C. **Hipofosfataza.** A fost descrisă de Rathbun în 1948.

Este o boală ereditară cu transmisie autosomal recesivă. Frecvența ei a fost estimată la 1/100 000 nou-născuți vii (Fraser, 1957).

a) *Manifestările caracteristice* ale bolii sînt :

- Anomaliile scheletice (deformări ale oaselor lungi care mimează rahitismul, pierderea prematură a dentiției primare, sinostoză craniană precoce).
- Modificările radiologice osoase foarte asemănătoare cu acelea din rahitism, de care se deosebesc prin :

— faptul că desenul traveelor osoase este mai neregulat și dezorganizat ;

— faptul că osificarea la nivelul cartilajelor de creștere ale oaselor lungi este mai interesată ;

— faptul că metafizele au defecte segmentare de osificare mai marcate. În formele severe, metafizele pot fi mult neosificate, pe radiografie extremitățile terminale ale oaselor lungi sînt vizibile doar parțial și demonstrînd neregularități ale mineralizării osoase, trabeculare grosolană, osteoscleroză în unele zone ;

— faptul că epifizele sînt lărgite.

- Modificările histologice de tip rahitic :

— lărgirea zonei de calcifiere provizorie ;
— alterarea aranjamentului columnar al condrocitelor ;
— insuficienta calcificare a zonelor de cartilaj degenerat ;
— prezența în zona metafizară de insule de cartilaj neosificat, de os cu calcifiere deficitară, în mijlocul unor arii de țesut osteoid.

- P seric și urinar cu valori normale, Ca seric normal sau — în unele forme — crescut (valori de 12—15 mg%), cu hipercalciurie asociată.
- FAS* și fosfatazele alcaline tisulare (leucocite, ficat, splină, mucoasa intestinală) mult scăzute la homozigoți (valori de 0—25% din cele normale) și scăzute moderat (marker biochimic !) la heterozigoți.
- Nivele plasmatice și excreție urinară crescută de pirofosfați.
- Acumulare excesivă de fosfoetanolamină în plasmă și excreție urinară crescută a acestui metabolit.

Patogenia bolii nu este precizată ; s-au avansat două ipoteze :

— se crede că e vorba de un deficit de sinteză a matricei osoase (fragmentele de os recoltate prin biopsia osoasă de la bolnavi cu hipofosfatazie și cultivate în ser normal nu se mineralizează, Bergstrom și Gardner, 1975) ;

— conform altei ipoteze (Harrison, 1977), tulburarea primară ar fi scăderea activității fosfatazelor alcaline în țesutul osos ; ca urmare hidroliza acizilor organici se produce într-un ritm scăzut și — nivelul fosfaților la sediile de osificare neputînd fi crescut — mineralizarea matricei osoase nu se inițiază.

b) *Forme clinice*. Se descriu 3 grupe de bolnavi, după vîrsta debutului și gravitatea evoluției :

- Forma cu debut în primele 6 luni (forma infantilă, forma malignă). Uneori debutul se produce intrauterin, cu fracturi intrauterine și deformări scheletice prezente de la naștere (diagnosticul diferențial trebuie făcut în acest caz cu osteogeneza imperfectă, boala Vrolik).

Mai frecvent, debutul se înregistrează în primele 6 luni, tabloul clinic fiind compus din :

— lipsa creșterii ponderale adecvate ;

— creștere în lungime dificilă ;

— modificări scheletice care mimează rahitismul (mătănii costale, lărgirea metafizelor**, craniotabes, fontanelă largă, deseori sub tensiune) ;

— aspect somatic specific : membrele inferioare și superioare relativ scurte, contrastînd cu extremitatea cefalică voluminoasă și impunînd diferențierea de acondroplazie ;

— anemie, hipercalcemie ;

— uneori febră neexplicată, convulsii, manifestări de insuficiență renală ;

— infecții respiratorii frecvente, care pot evolua grav, condiționînd decesul.

Evoluția este malignă, bolnavii nedepășind în general — vîrsta de 1 an.

- Forma cu debut în primele 6—24 luni de viață (forma moderată, juvenilă). Se caracterizează, în afara vîrstei de debut, prin :

— stare generală bună ;

— prezența pe prim plan a manifestărilor scheletice : *genu valgum*, alte semne osoase de rahitism, uneori fracturi, sinostoză craniană precoce, în particular la nivelul suturii sagitale. Semnele scheletice impun diferențierea de „Blount disease“ (tibiile incurbate), oxicefalie și sindactilie (sinostoza craniană precoce).

---

* FAS sînt scăzute și în : aciduria arginin-succinică, scorbut, hipotiroidism, celiakie, encefalita Leigh.

** Dînd aspectul caracteristic de „brățări" la nivelul pumnului și al articulațiilor tibiotarsiene.

Evoluția — cu excepția deformărilor osoase — nu este marcată de manifestări deosebite.

• *Forma de debut la adolescent și adultul tînăr* (forma benignă, forma adultă). Este mai rară. Caracteristic bolnavul prezintă manifestări osoase izolate : *genu valgum*, șanț subpectoral, uneori fracturi osoase (tasare vertebrală). Modificările scheletice impun diferențierea de rahitismele cu debut tardiv, ca și cu disostoza metafizară. Biochimic, fosfatazele alcaline serice au evoluție ciclică (valori normale sau scăzute). Evoluția este spre vindecare aparentă a leziunilor osoase.

Tratament. Nu se cunoaște un tratament specific în hipofosfatazie. Măsurile recomandate sînt :

— abținerea de la administrarea de doze mari de vitamină D (risc de hipercalcemie !) ;

— administrare suplimentară de fosfați *per os* (Harrison) ;

— terapia cu cortizol ;

— osteotomii de corecție.

Rezultatele terapeutice sînt îndoielnice, iar efectele sînt căutate în special în forma cu debut juvenil.

D. **Pseudohipofosfatazia.** Este o afecțiune foarte rară. Tabloul chimic și biochimic este similar cu hipofosfatazia, de care se deosebește prin nivelul normal al fosfatazelor alcaline serice. Nu se cunosc, în prezent, etiopatogenia și tratamentul.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AUERBACH H. V. — "Defects in plasma proteins", în : Vaughan C. V., McKay J. R., Behrman E. R. — "Nelson Textbook of Pediatrics", XI-edition — cap. 8 — Inborn errors of metabolism, p. 553—554, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1979.
2. PERELMAN R., DESBOIS J. CL., BOISSE J., COURPOTIN C., BEAL G., GORIN R., LESTRADET H. — „Pathologie des métabolismes et de la nutrition“, în — Perelman R. „Pédiatrie pratique“, tome II, Maloine S. A. éditeur, 1979.
3. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C., — „Tulburări (deficite) ereditare ale unor enzime plasmatice“, p. 331—333, în Popescu V., Dragomir D., Arion C. „Curs de pediatrie. Boli de metabolism“. Litografia IMF București, 1982.
4. PUNNETT H. H., HARLEY R. D. — "Genetics in pediatric ophtalmology", în Harley R. D., "Pediatric Ophtalmology". Philadelphia, W. B. Saunders, 1975.

# 3.12. TULBURĂRI (ANOMALII) EREDITARE ALE PROTEINELOR TISULARE

## 3.12.1. BOALA WILSON (DEGENERESCENȚA HEPATOLENTICULARĂ, D.H.L.)

**I. Date generale privind metabolismul cuprului.**

*A. Aportul de cupru.* Rația dietetică recomandată (RDR) pentru Cu este de 42—155 µg/zi la sugar și copil și ea este acoperită de alimentația normală. O serie de alimente au un conținut bogat de Cu : ficatul, ciupercile, alunele, nucile, scoicile, cacao.

*B. Absorbția cuprului.* Studiile efectuate cu izotopi radioactivi au demonstrat că aproximativ 40% din cantitatea administrată oral este absorbită în intestinul subțire. Se cunoaște în prezent că absorbția cuprului implică 2 sisteme transportoare : a) transportul activ prin combinarea sub formă de complex cu aminoacizii ; b) cel de-al 2-lea, și cel mai important, necesită formarea unui complex cu două proteine prezente în mucoasa intestinală (Cu superoxid dismutaza și *copper thionein).*

Absorbția sa este afectată de prezența în intestin a altor metale (cadmiu, Hg, Ag, Zn), care competiționează pentru legare și e scăzută și de acidul fitic și sulfide. După pasajul prin mucoasa intestinală, Cu este legat — labil — de albuminele serice.

*C. Soarta cuprului după absorbție.* După absorbție Cu este preluat de ficat, unde suferă următoarele procese : a) fixare la nivel celular, legat de o proteină tisulară fixatoare *(cooper thionein)* cu greutate moleculară mică ; la nivelul celulei cuprul este încorporat stabil și în enzima zinc oxid-dismutaza ; b) încorporare în ceruloplasmină (o alfa-2-globulină sintetizată de ficat) și eliberare în circulație ; Cu legat de ceruloplasmină este forma sub care metalul circulă stabil în plasmă (în mod normal 90—95% din Cu circulant este legat de ceruloplasmină) ; c) eliminarea biliară.

Cantitățile de cupru care depășesc posibilitățile hepatice de legare tisulară, încorporare în ceruloplasmină și eliminare biliară, difuzează în circulație și apar ca metal liber, legat instabil de albumină, cu capacitatea de a difuza rapid în alte țesuturi (Cu ionic sau legat de albumină reprezintă — în mod normal — 8—10% din concentrația sa plasmatică, cu valoare fiziologică de 1,09 mg/l).

*D. Difuziunea tisulară și participarea la sisteme enzimatice.* Cuprul legat labil de albumine este difuzibil în țesuturi, unde este legat de substanțe din grupul metalothioneinelor. La nivel tisular, participă la unele sisteme enzimatice (citocromoxidaza, monoaminooxidaza ș.a.) necesare creșterii și dezvoltării normale, ca și exercitării unor funcții fiziologice (de exemplu hematopoieza). Cuprul este un oligomineral indispensabil organismului copilului.

*E. Eliminarea cuprului din organism :* a) 80% din cupru este eliminat pe cale biliară ; b) 20% din eliminări se produc pe cale renală și reprezintă cuprul liber, nepreluat de celule.

Figura 3.78 sintetizează datele privind metabolismul normal al cuprului.

### II. Etiopatogenia bolii Wilson.

Conform concepției actuale, DHL este o boală cu mecanism genetic de producere și în care există o perturbare a metabolismului cuprului. Chiar dacă o serie de aspecte nu sînt încă bine precizate, cele mai multe șanse de veridicitate le are următoarea ipoteză patogenică : a) absorbția cuprului este normală, ca și preluarea metalului de către ficat ; b) capacitatea de fixare tisulară a Cu la nivelul hepatocitelor este de 4 ori mai mare decît în mod normal ; c) legarea cuprului de ceruloplasmină este redusă (DHL a fost considerată anterior ca fiind produsă prin perturbarea sintezei acestei proteine transportoare, dar în prezent acest aspect pare a avea o importanță secundară) ; d) concentrația ceruloplasminei serice este redusă, cupremia este ușor scăzută prin scăderea Cu legat de ceruloplasmină, în timp ce fracțiunea ionică și cea legată de albumină este considerabil crescută (25—30% față de 8—10% în mod normal) ; e) hepatocitele devin saturate în cupru ; depozitarea celulară de Cu la nivelul celulei hepatice atinge limitele sale maxime. Excesul de cupru difuzează din celulă în circulație și apare ca metal liber, legat instabil de albumină, devenind mai ușor difuzabil în alte țesuturi, unde este mai rapid depozitat în exces. În același timp, eliminarea prin bilă a cuprului este semnificativ redusă ; f) cuprul tisular în exces perturbă sistemele enzimatice ce conțin grupări tiolice (SH), alterînd funcțiile celulare, ceea ce explică perturbările funcției SNC și ale funcției tubulare renale caracteristice DHL ; g) concentrația crescută de metal liber sau legat instabil de albumine explică eliminarea urinară crescută din această boală (fig. 3.79)[*].

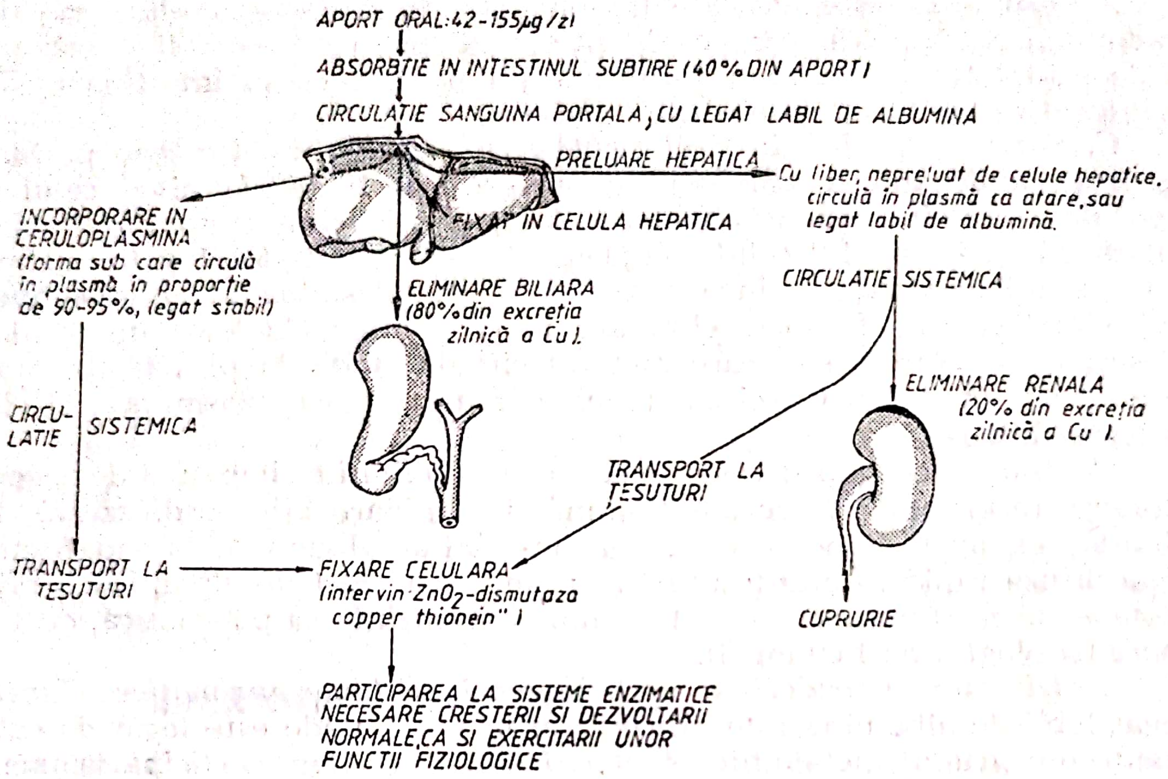

APORT ORAL:42-155µg/zi
ABSORBTIE IN INTESTINUL SUBTIRE (40% DIN APORT)
CIRCULATIE SANGUINA PORTALA, CU LEGAT LABIL DE ALBUMINA
PRELUARE HEPATICA
Cu liber, nepreluat de celule hepatice, circulă în plasmă ca atare, sau legat labil de albumină.
INCORPORARE IN CERULOPLASMINA (forma sub care circulă în plasmă în proporție de 90-95%, legat stabil)
FIXAT IN CELULA HEPATICA
ELIMINARE BILIARA (80% din excreția zilnică a Cu).
CIRCULATIE SISTEMICA
ELIMINARE RENALA (20% din excreția zilnică a Cu).
CIRCU-LATIE SISTEMICA
TRANSPORT LA TESUTURI
TRANSPORT LA TESUTURI
FIXARE CELULARA (intervin ZnO2-dismutaza copper thionein")
CUPRURIE
PARTICIPAREA LA SISTEME ENZIMATICE NECESARE CRESTERII SI DEZVOLTARII NORMALE, CA SI EXERCITARII UNOR FUNCTII FIZIOLOGICE

*Fig. 3.78.* **Metabolismul normal al cuprului.**

În încheiere sînt de făcut încă două observații etiologice : a) este o boală genetică, cu transmisie autosomal recesivă ; b) este o afecțiune relativ rară (frecvența bolii este de cca 1/1 000 000, frecvența genei patologice în populația generală ar fi de 1/300—1/600 ; consanguinitatea crește posibilitatea de apariție a bolii manifeste în rîndul unei populații date.

**III. Anatomie patologică**

În DHL există o supraîncărcare cu Cu în ficat și alte țesuturi (creier, rinichi), ceea ce poate fi dovedit histologic și histochimic (vezi mai jos).

---

[*] Mai recent, incapacitatea lizozomilor de a excreta cuprul în căile biliare este socotită anomalia esențială (Sternlieb și colab.). Supraîncărcarea hepatică în cupru și diminuarea ceruloplasminei — persistente în afara perioadei neonatale, cînd această situație este fiziologică — ar fi legată de mutația la nivelul unei gene de control (Epstein O., Sherlock S., 1981).

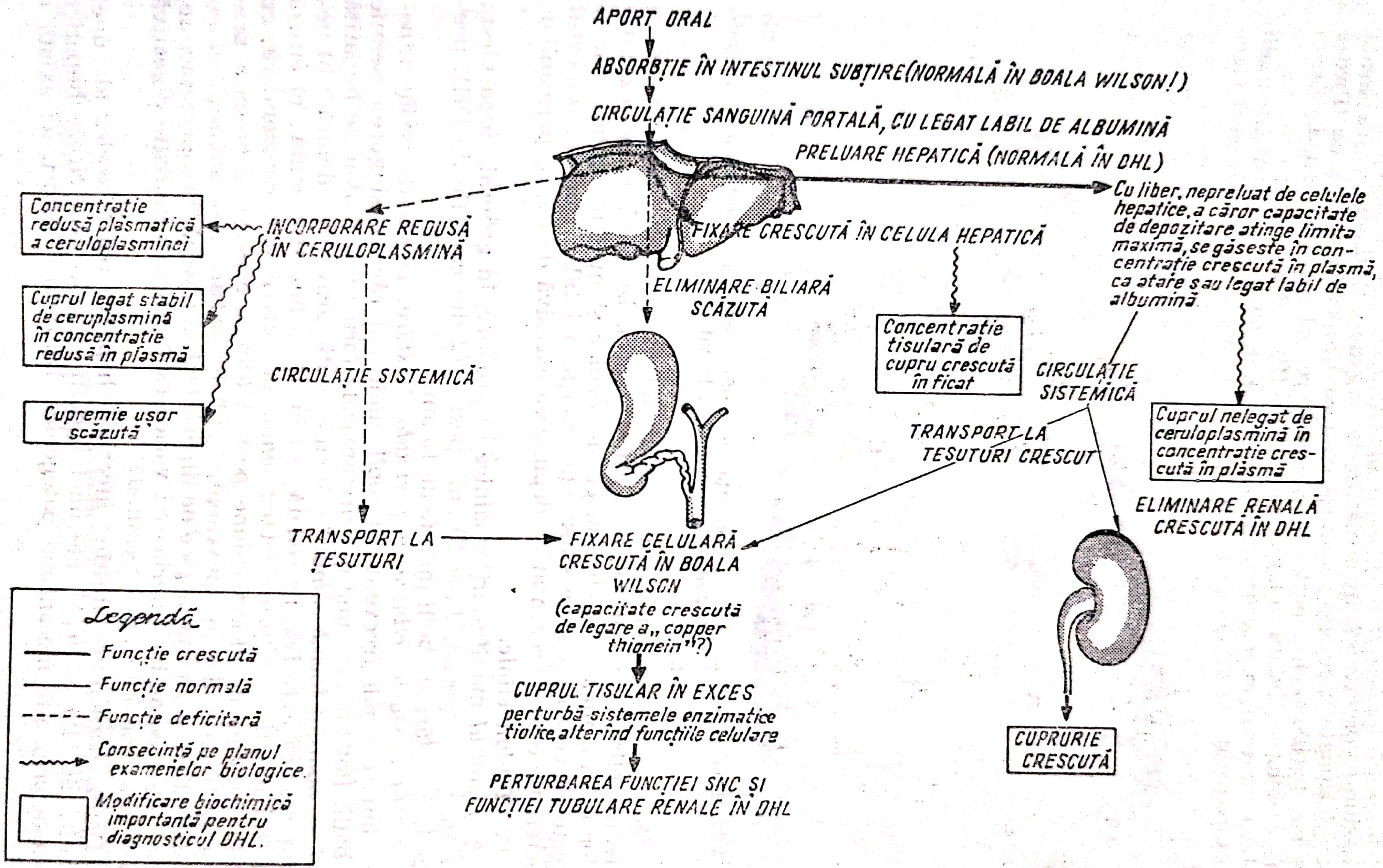

APORT ORAL
ABSORBȚIE ÎN INTESTINUL SUBȚIRE(NORMALĂ ÎN BOALA WILSON!)
CIRCULAȚIE SANGUINĂ PORTALĂ, CU LEGAT LABIL DE ALBUMINĂ
PRELUARE HEPATICĂ (NORMALĂ ÎN DHL)
Cu liber, nepreluat de celulele hepatice, a căror capacitate de depozitare atinge limita maximă, se găsește în concentrație crescută în plasmă, ca atare sau legat labil de albumină
FIXARE CRESCUTĂ ÎN CELULA HEPATICĂ
ELIMINARE BILIARĂ SCĂZUTĂ
Concentrație tisulară de cupru crescută în ficat
CIRCULAȚIE SISTEMICĂ
Cuprul nelegat de ceruloplasmină în concentrație crescută în plasmă
TRANSPORT LA ȚESUTURI CRESCUT
ELIMINARE RENALĂ CRESCUTĂ ÎN DHL
CUPRURIE CRESCUTĂ
INCORPORARE REDUSĂ ÎN CERULOPLASMINĂ
Concentrație redusă plasmatică a ceruloplasminei
Cuprul legat stabil de ceruplasmină în concentrație redusă în plasmă
Cupremie ușor scăzută
CIRCULAȚIE SISTEMICĂ
TRANSPORT LA ȚESUTURI
FIXARE CELULARĂ CRESCUTĂ ÎN BOALA WILSON
(capacitate crescută de legare a „copper thionein”?)
CUPRUL TISULAR ÎN EXCES
perturbă sistemele enzimatice tiolice, alterînd funcțiile celulare
PERTURBAREA FUNCȚIEI SNC ȘI FUNCȚIEI TUBULARE RENALE ÎN DHL
Legendă
Funcție crescută
Funcție normală
Funcție deficitară
Consecință pe planul examenelor biologice
Modificare biochimică importantă pentru diagnosticul DHL.

*Fig. 3.79.* Perturbările metabolismului cuprului în DHL.

Leziunile predomină în următoarele organe : a) *ficatul,* care arată aspecte lezionale variabile : steatoză moderată asociată sau nu cu fibroză portală și periportală, aspecte de hepatită cronică agresivă sau de ciroză — macro-micronodulară sau, mai rar, biliară (fig. 3.80).

La examenul în microscopia electronică se găsesc constant anomalii importante mitocondriale, ca și o stocare crescută a Cu în lizozomi (ceea ce a făcut să se exprime ipoteza unui deficit enzimatic lizozomal care împiedică eliminarea cuprului în căile biliare). b) *SNC*, unde leziunile predomină în nucleii bazali (nucleul lenticular și nucleul dințat), dar și în cortexul cerebelos și în substanța cenușie a lobilor frontali. Aspectul caracteristic este reprezentat de depunerea excesivă de cupru pericapilar.

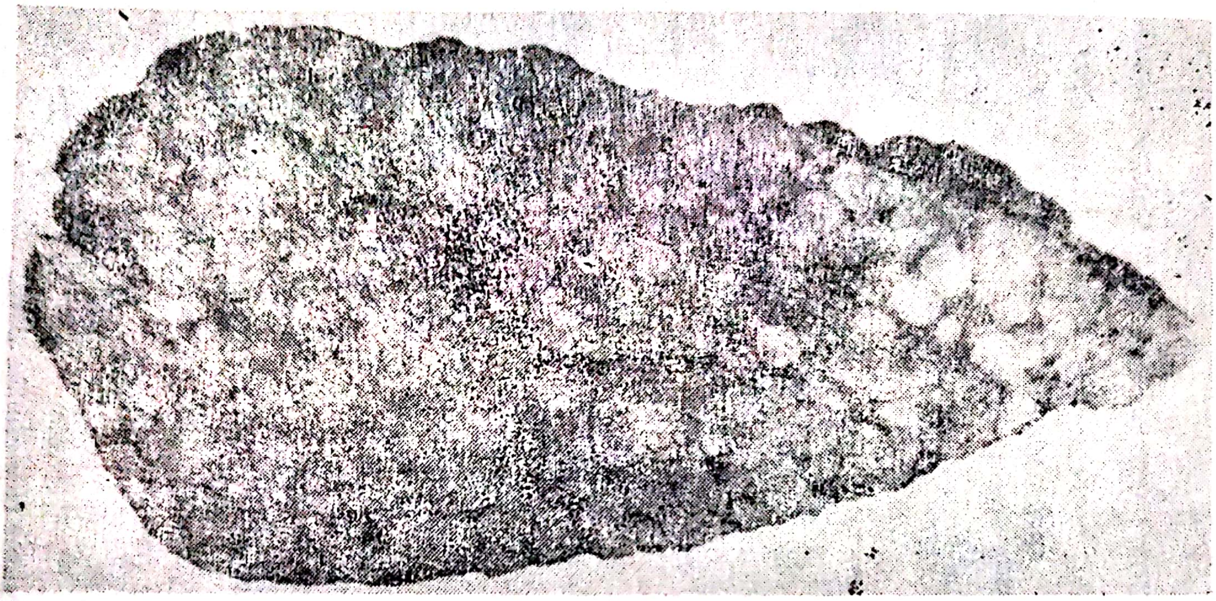


*Fig. 3.80.* Boala Wilson. Ficat. Prezența de noduli cirogeni, voluminoși, inegali, brăzdînd parenchimul hepatic.

IV. **Tablou clinic.**

A. *Debutul* manifestărilor clinice se produce, în general, după vîrsta de 5 ani și, în special, după 10 ani ; peste 1/2 din cazurile de DHL prezintă manifestări ale bolii înainte de 15 ani.

B. *Manifestările clinice în perioada de stare.* 1) *Manifestările hepatice.* Sînt cele mai frecvente la copil, unde pot rămîne singurele semne ale bolii. Pot îmbrăca una din următoarele forme : a) tablou de hepatită acută — aparent formă comună sau cu evoluție gravă, fulminantă ; b) hepatită cronică agresivă, precedată sau nu de o hepatită acută ; c) ciroză hepatică manifestată prin : icter ; semne de suferință hepatocelulară, cu sau fără semne de hipertensiune portală (dintre acestea se notează prezența splenomegaliei în aproximativ 1/2 din cazuri, asociată sau nu cu purpură și semne hematologice de hipersplenism ; ascită, hipoproteinemie, edeme ale membrelor inferioare ; varice esofagiene, hemoragie digestivă superioară ; comă hepatică terminală.

Datele paraclinice atestînd afectarea hepatică pot fi acelea ale unei hepatite de altă etiologie, ale unei hepatite cronice sau ciroze hepatice produse prin alte mecanisme patogenice. După unii autori, ar exista o serie de particularități ale tabloului biologic în DHL : a) transaminazele sînt doar moderat crescute, contrastînd cu gravitatea insuficienței hepatice ; b) alfa-2-globulinele în electroforeza proteinelor serice au valori normale sau chiar scăzute, în contrast cu hipergammaglobulinemia și intensitatea testelor de disproteinemie ; c) aspectul de steatoză hepatică, cu fibroză portală și prezența corpilor Mallory la puncția biopsie hepatică.

2) *Manifestările neuropsihice.* Debutul acestora se produce, în general, între 12 și 15 ani și niciodată sub vîrsta de 7 ani. Sînt mai frecvente în cea de a 2-a și a 3-a decadă de viață. Rareori se întîlnesc ca manifestări clinice izolate la copil, dar și atunci prezența lor trebuie să ne facă să suspicionăm diagnosticul de DHL. Odată instalate, evoluția lor — în absența tratamentului — este progresivă.

Se disting : a) *Tulburări psihice :* modificări ale comportamentului : comportament pueril, hiperemotivitate, labilitate, somnambulism, impulsivitate, accese de mînie ; scăderea progresivă a randamentului intelectual (în general tardivă).

b) *Tulburări neurologice :*

— hipertonie extrapiramidală = facies imobil *(figé)*, spasme musculare opoziționale în cursul mișcării*, uneori grimase la mișcările mimice, disartrie, disfagie ;

— tremurături, care uneori sînt pe primul plan în tabloul clinic. Se manifestă ca mișcări de flexie/extensie la nivelul mîinii sau gîtului, apar sau se agravează cînd există și în repaus în cursul menținerii unei atitudini statice sau, în special, la mișcările voluntare pe care le parazitează. Se poate demonstra și tremurăturii un caracter opozițional (evidențiat prin „semnul indexului" : cînd ambele degete arătătoare sînt plasate în opoziție se produc mișcări de apropiere bruscă, neregulată) ;

— tulburări de mers, modificarea scrisului ;

— hipersialoree ;

— spasme tonice, mișcări coreice și/sau atetozice (mai rar).

Electroencefalograma arată aspecte nespecifice (semne de suferință cerebrală difuză).

3) *Alte manifestări clinice mai rare.* a) *Hemoliză intravasculară acută.* Este o manifestare rară, care constă din apariția distrucției hematiilor, în cursul unui puseu de necroză acută, prin eliberarea de Cu în circulație, care conduce la o anemie hemolitică severă, cu evoluție de regulă fatală. S-au mai descris și pusee de hemoliză mai puțin severă, recidivante, cu icter hemolitic și uneori litiază biliară (s-a incriminat în producerea litiazei și nivelul scăzut al cuprului intravezicular).

b) *Atingerea renală.* Poate fi vorba de o *afectare glomerulară* (rară, manifestată prin proteinurie, asociată sau nu cu hematurie microscopică sau macroscopică) sau — mai frecvent — de o *afectare tubulară proximală* (semne de acidoză tubulară renală proximală, asociată — de obicei — cu diabet renal fosfo-gluco-aminat global sau disociat, hiperuricemie, hiperuricozurie și litiază renală).

---

* Semnul lui Noica : executarea de mișcări pasive, succesive, de flexie și extensie în articulația pumnului duce, la un moment dat, la blocarea mișcării prin spasmul opozițional de origine extrapiramidală.

c) *Manifestările oculare :*

— *inelul Kayser-Fleischer,* constituie unul din semnele paraclinice cu importanță diagnostică și se datorește depozitării de cupru pe fața posterioară a membranei Descemet, aproape de limbul corneean. Este vizibil uneori cu ochiul liber, dar cel mai des se decelează la examenul cu lampa cu fantă, prezentîndu-se ca un inel brun-verzui, de cca 1 mm, situat la periferia corneei. Este patognomonic cînd este prezent bilateral, poate însă lipsi și — în orice caz — nu debutează înaintea vîrstei de 7 ani. Se descrie reversibilitatea sa sub tratament în 30—60% din cazuri ;

— *cataractă* de un aspect particular (dispoziție asemănătoare florii soarelui) în 17% din cazuri, reversibilă de asemenea sub terapia specifică.

d) *Manifestările endocrine :* hipogonadism cu întîrziere pubertară, diabet zaharat prin leziune pancreatică (excepțional), datorită depunerii tisulare de cupru.

e) *Manifestările osoase :* osteomalacie, fracturi spontane, osteocondrită vertebrală sau cu localizare la nivelul gleznei sau genunchiului.

**V. Date paraclinice caracteristice.**

Constau în :

1) *Scăderea nivelului ceruloplasminei serice.* În DHL valorile sale sînt sub 20 mg% și frecvent sub 10 mg% (normal : 20—40 mg%). De notat că scăderea sa nu este nici constantă și nici patognomonică (în 5% din cazuri valorile sînt normale) ; de asemenea, valori scăzute ale ceruloplasminei serice sînt decelate și în boala Menkes, în gastroenteropatiile exsudative, în sindromul nefrotic și în insuficiențele hepatocelulare de alte etiologii.

2) *Scăderea cupremiei.* Scăderea nivelului cuprului seric este puțin importantă (sub 60 µg%) și se datorește în special scăderii fracțiunii legate de ceruloplasmină, cuprul ionic sau legat de albumină avînd valori crescute (normal 8—10%, în boala Wilson 25—30%).

3) *Cuprurie crescută.* Valorile cupruriei sînt constant peste 100 µg/24 ore. Ele se accentuează în mod caracteristic după administrarea *per os* a 500 mg D-penicilamină (în timp de 6 ore după administrarea dozei test, cupruria depășește 500—700 µg, în timp ce la individul normal valorile sînt sub 300 µg/6 ore).

4) *Creșterea cuprului tisular.* Biopsia hepatică (PBH, biopsie chirurgicală) cu dozarea cuprului demonstrează tezaurizarea metalului în țesutul hepatic : a) peste 250 µg/g de țesut uscat ; b) peste 50 µg/g de țesut umed.

**VI. Diagnostic**

A. *Diagnosticul pozitiv* se stabilește pe baza : a) semnelor clinice de probabilitate (manifestări hepatice sau neurologice izolate) ; b) semnelor clinice evocatorii (asocierea de manifestări hepatice și neurologice) ; c) prezenței inelului Kayser-Fleischer la examenul ocular cu lampa cu fantă ; d) anamnezei de cazuri similare în familie ; e) datelor paraclinice caracteristice (vezi mai sus).

B. *Diagnosticul diferențial* comportă excluderea următoarelor afecțiuni : a) *în cazul manifestărilor hepatice izolate* a hepatitelor acute, cronice și cirozelor de alte etiologii ; b) *în cazul manifestărilor neuropsihice* *izolate* a schizofreniei juvenile, reacțiilor distonice medicamentoase (date de fenotiazine și alți derivați), *distonia musculorum deformans*, sindromul tulburării de postură în paraliziile cerebrale infantile de tip ataxic (Hagberg), atetoza, bolile cerebrale degenerative. Spre deosebire de categoriile menționate anterior, manifestările neuropsihice din DHL nu asociază semne piramidale, tulburări de sensibilitate, nevrită optică retrobulbară sau atrofie optică ; c) *în cazul manifestărilor renale* a altor tubulopatii afectînd tubul contort proximal, primare, genetice (boala Fanconi) sau secundare (sindroame Fanconi).

## VII. Evoluție și prognostic

Depind de :

A. *forma clinică*. În cazul copiilor la care predomină manifestarea hepatică, evoluția este mai severă. În absența tratamentului, modalitățile evolutive posibile sînt : *exitus* rapid prin hepatită acută fulminantă ± hemoliză acută (eventualitate rară) ; *exitus* în cîteva luni de la debut prin manifestări de insuficiență hepatică ; *exitus* mai tardiv (cîțiva ani) prin ciroză cu evoluție spre insuficiență hepatică terminală. De notat însă că în cazul existenței hemoragiilor digestive superioare prin ruptura varicelor esofagiene, supraviețuirea nu depășește 1 an din momentul instalării acestora. Efectuarea șuntului porto-cav precipită instalarea manifestărilor neurologice ale DHL. În cazul manifestărilor neurologice izolate, decesul se produce cel mai frecvent după aproximativ 5 ani de evoluție prin agravarea atingerii neurologice.

Prognosticul DHL la copil, în absența tratamentului, este sever : într-o statistică din Marea Britanie, mortalitatea globală a fost de 40%, durata supraviețuirii între cîteva luni și 9 ani, cu o medie de supraviețuire de 2 ani și 3 luni.

B) *precocitatea diagnosticului și instituirii terapiei specifice* : prognosticul DHL a fost schimbat radical de măsurile terapeutice actuale.

## VIII. Tratament

Măsurile terapeutice constau în :

A) *Reducerea aportului de cupru*. Se recomandă un aport sub 1—1,5 mg/zi, care se realizează prin regim alimentar excluzînd alimentele bogate în cupru (vezi mai sus). O atenție deosebită trebuie acordată apei de băut, care poate avea un conținut crescut de cupru, ca și băuturilor distilate în vase de cupru. Administrarea de *sulfid de potasiu* (*per os*, 20—40 mg × 3/zi, la mese) face inabsorbabil cuprul ingerat.

B) *Creșterea eliminărilor de cupru din organism*. Se realizează prin terapia cu D-penicilamină. Eficacitatea acesteia se bazează pe creșterea eliminărilor urinare de Cu. Se recomandă administrarea sa pe cale orală, în doze de 600—1 000 mg/24 ore, în mai multe prize (4 în general, cu ocazia meselor), între 6 și 10 ani sau 1—2 g/zi după această vîrstă*. În cursul tratamentului cu D-penicilamină trebuie controlată cupruria (un efect favorabil este considerat menținerea cupruriei la valori de cel puțin 100 μg/100 ml). *Rezultatele* terapeutice sînt variabile, efectele apărînd după 3 săptămîni — 9 luni, în medie după 3 luni de la inițiere : a) tulburările neurologice regresează cel mai bine, uneori după o agravare inițială (care poate necesita reducerea dozelor și/sau adaosul unui alt chelator : dimercaptopropanolul-BAL) ; tulburările psihice sînt puțin sau deloc influențate ; b) tulburările hepatice sînt cel mai puțin influențate ; c) inelul Kayser-Fleischer se atenuează după 6—10 săptămîni și dispare — în medie — după 2 ani de terapie.

---

* O altă modalitate de calculare a dozei la debut este de = 0,02 g/kg/zi, dozele ulterioare fiind ajustate în funcție de rezultatele cupruriei și de răspunsul terapeutic.

C) *În caz de efecte favorabile, tratamentul trebuie urmat pe toată durata vieții bolnavului. Efectele secundare* constau în : greață, cefalee, febră, erupții cutanate, prurit, adenopatii, leucopenie, trombocitopenie, proteinurie, sindrom nefrotic, anemie hipocromă moderată, prezența celulelor LE, nevrită optică reversibilă la tratamentul cu vitamină $B_6$ (se datorește chelării de către D-penicilamină a piridoxalfosfatului de la nivelul SNC ; profilaxia sa impune administrarea concomitentă de 50 mg piridoxină fosfat pe săptămînă).

Efectele secundare necesită fie întreruperea administrării D-penicilaminei (rareori), fie înlocuirea cu un alt chelator (BAL).

D) *Tratamentul simptomatic* vizînd corectarea anemiei și a tulburărilor neurologice (1-DOPA s-a utilizat cu oarecare succes în acest sens).

E) O situație particulară o reprezintă profilaxia apariției manifestărilor DHL la homozigoții asimptomatici.

*Definirea stării de homozigot** se face pe baza următoarelor criterii (Scheinberg și Sternlieb) : a) nivel al ceruloplasminei sub 20 mg% la mai multe determinări ; b) cuprurie peste 200 μg/24 ore ; cupremie — Cu seric, nelegat de ceruloplasmină peste 30 μg/100 ml.

*Îndeplinirea lor impune efectuarea PBH și demonstrarea tezaurizării tisulare excesive de cupru* (Cu în țesutul hepatic peste 250 μg/g țesut hepatic uscat).

În aceste condiții sînt indicate : a) regim alimentar sărac în cupru ; b) administrarea de D-penicilamină în doze de 300—1 500 mg/zi, *per os*, sub controlul cupruriei ; tratamentul cu D-penicilamină trebuie continuat toată viața și are ca scop prevenirea apariției manifestărilor clinice. El trebuie continuat în timpul sarcinii (nu este nociv pentru făt și prezervă mama de apariția semnelor clinice ale bolii). Trebuie avută însă precauția reducerii dozelor la 250 mg/zi, deoarece se adaugă chelarea de Cu realizată de făt.

Se pare că profilaxia apariției manifestărilor DHL la homozigoții asimptomatici a modificat considerabil prognosticul bolii, deși nu există încă observații suficiente.

## 3.12.2. ALTE AFECȚIUNI

### 3.12.2.1. SINDROMUL MENKES („KINKY HAIR SYNDROME")

Se transmite ereditar recesiv-K-linkat. Se caracterizează prin păr creț cu firul gros, întîrzierea în creștere, tulburări cerebrale progresive cu convulsii și deficiență mintală. Evoluția este fatală în primii ani de viață. Patogenic se consideră că există o absorbție deficitară a cuprului și nivelurile plasmatice de cupru și ceruloplasmină deficitare. Dacă la acești pacienți se administrează cupru i.v., sinteza ceruloplasminei apare rapid. Analiza mitocondriilor din mușchi și creier evidențiază un conținut scăzut al enzimei, conținătoare de cupru — citocrom oxidaza. Această anomalie ar fi secundară tulburării de absorbție a cuprului.

---

* Depistarea heterozigoților nu este încă convenabil pusă la punct în prezent.

### 3.12.2.2. MIOGLOBINOPATII

Mioglobinopatiile sînt consecința schimbărilor în secvența aminoacizilor mioglobinei (modificările sînt similare cu cele din hemoglobinopatii). Mioglobina este o hemoproteină musculară responsabilă de transportul intracelular al oxigenului. Prezența unor molecule aberante de mioglobină a fost descrisă la bolnavii cu distrofie facioscapulohumerală și în mioglobinuria recurentă (persistența mioglobinei fetale), precum și în distrofia musculară pseudohipertrofică Duchenne (modificări chimice importante ale mioglobinei).

### 3.12.2.3. XERODERMA PIGMENTOSUM

Caracterizată printr-un deficit enzimatic de replicare a ADN, evidențiat în fibroblaștii din piele crescuți în culturi de țesuturi. Se transmite recesiv-autosomal. Clinic, este o boală de piele rară, caracterizată prin fotosensibilitate dermică accentuată și dezvoltarea unor cancere ale pielii survenite la o vîrstă mică, urmate de metastaze și moarte.

### 3.12.2.4. DEFICIENȚE ENZIMATICE PANCREATICE

În afara deficitelor tuturor enzimelor pancreatice întîlnite în sindromul de malabsorbție legate de tulburările pancreasului exocrin (mucoviscidoza și sindromul Shwachman-Diamond) se descriu deficiențe izolate ale unor enzime pancreatice.

a) *Deficiența de lipază.* Debutul maladiei este precoce, în primele luni de viață și coincide cu introducerea în alimentație a grăsimilor. *Simptomul cardinal* al bolii este reprezentat de steatoree. Scaunele sînt voluminoase, albicioase, păstoase, translucide, în număr de 2—3 pe zi. În contrast cu importanța steatoreei se notează o dezvoltare staturo-ponderală normală. Probele dinamice efectuate cu diferite regimuri evidențiază că steatoreea este direct proporțională cu aportul zilnic de lipide. Coeficientul de absorbție intestinală a grăsimilor, prin metode de bilanț, este scăzut, în jur de 60—65% (Sheldon și Larbre), iar după Balzer la 30—40%. De remarcat că acest coeficient este cel mai scăzut din toate bolile capabile să determine o tulburare a digestiei intestinale. *Lipemia*, colesterolemia sînt scăzute ca urmare a reducerii absorbției grăsimilor. *Lipidograma* este normală. *Activitatea lipazei pancreatice* este foarte scăzută, aproape nulă, înainte și după stimularea cu pancreozimină. *Activitatea tripsinei și amilazei pancreatice* este normală. Boala este bine suportată și nu afectează procesul de creștere sau dezvoltare ponderală.

*Ca tratament* se indică scăderea aportului de lipide și administrarea de extracte pancreatice.

b) *Deficiența în tripsinogen.* Patogenic este vorba de un blocaj enzimatic al sintezei tripsinogenului (fig. 3.81).

Ca o consecință sînt scăzute și activitatea chimotripsinei și carboxipeptidazei, deoarece acestea au nevoie pentru a fi formate din proenzimele corespunzătoare de activitatea tripsinei. Adăugarea unei mici cantități de tripsină activează chimotripsinogenul și procarboxipeptidaza.

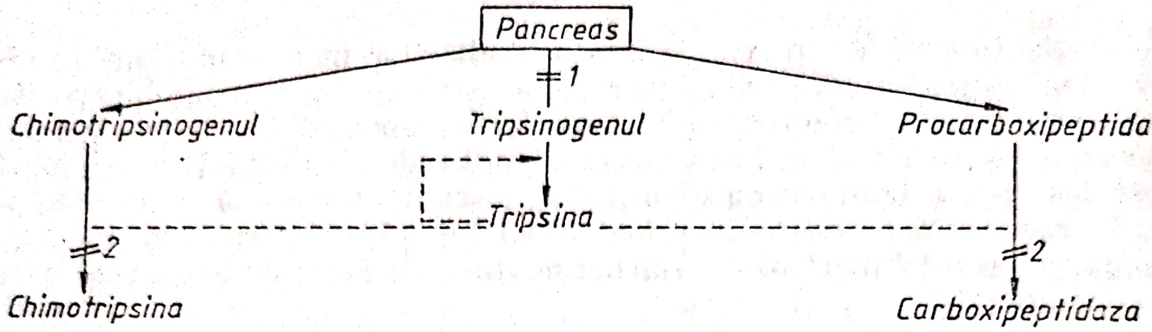


*Fig. 3.81.* Deficiența în tripsinogen.

Clinic se caracterizează prin malnutriție, insuficiență de creștere și edeme. Biochimic se constată hipoproteinemie fără proteinurie sau enteropatie exsudativă.

c. *Deficiența în amilază* este extrem de rară. Se caracterizează prin tulburări în hidroliza glucidelor.

### 3.12.2.5. DEFICIENȚA ÎN ENTEROKINAZĂ

Enterokinaza este o enzimă intestinală care inițiază reacțiile de conversiune ale proenzimelor pancreatice în formele lor active. Tabloul clinic este identic cu cel din deficitul în tripsinogen.

### 3.12.2.6. SINDROAME CARACTERIZATE PRIN AFECTAREA FUNCȚIEI LEUCOCITELOR

Deficiența în factori opsonizanți, deficitul în tuftsin, boala granulomatoasă cronică, deficiența mieloperoxidazei, sindromul Chediak-Higashi (vezi cap. Imunologie : Anomalii ale sistemului macrofagelor).

### 3.12.2.7. ANOMALII EREDITARE ALE SINTEZEI IMUNOGLOBULINELOR

(Vezi cap. Imunologie : Clinica bolilor apărării antiinfecțioase).

### 3.12.2.8. ANOMALII EREDITARE ALE FACTORILOR DE COAGULARE

(Vezi cap. Hematologie : Coagulopatii).

### 3.12.2.9. ANOMALII EREDITARE ALE METABOLISMULUI HEMOGLOBINEI

(Vezi : cap. Hematologie. Anemii hemolitice corpusculare prin anomalii ale hemoglobinei).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AUERBACH H. V., DI GEORGE M. A. — Defects of Proteins of other tissues, p. 453—456, în Nelson Textbook of Pediatrics, X edition, V. C. Vaughan, R. J. Mckay (eds.), W. B. Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, 1975.
2. DENNY-BROWN D. — Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *N. Engl. J. Med.*, 270, 1 149, 1964.
3. MOWAT A. P. — Liver disorders in childhood, Butterworths Co, London, Boston, 1979.
4. PERELMAN R. — Maladie de Wilson, p. 1 633—1 637, în : Perelman R., Desbois J. Cl., Boisse J., Courpotin C., Beal G., Gorin R., Lestradet H., Pédiatrie pratique, tome II, Maloine S. A., éditeur, 1979.
5. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Maladia Wilson", p. 334—343, în Popescu V., Dragomir D., Arion C. — Curs de pediatrie. Boli de metabolism, Litografia IMF, București, 1982.
6. STERNLIEB I., SCHEINBERG I. H. — Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients, *N. Engl. J. Med.*, 278, 352, 1968.
7. WALSE J. M. — The physiology of copper in man and its relation to Wilson's disease. *Brain*, 90 : 149, 1967.

## 3.13. PORFIRIILE

### 3.13.1. METABOLISMUL PORFIRINELOR

Metabolismul porfirinelor are ca termen final de sinteză hemul, care constituie gruparea prostetică a unor pigmenți biologici de mare importanță, ca și a unor sisteme enzimatice importante în organismul uman : hemoglobina, mioglobina, catalaza, peroxidaza și citocromii (inclusiv citocromul $P_{450}$).

Figura 3.82 prezintă metabolismul porfirinelor.

După cum rezultă din figură, prima etapă, care constă în sinteza acidului $\Delta$-aminolevulinic (ALA) din succinil-CoA și glicocol, este catalizată de enzima ALA-sintetază și se caracterizează prin aspectul limitativ pentru întregul lanț de reacții ce conduc la sinteza hemului. ALA-sintetaza este sensibilă atît față de procesele de inducție enzimatică (ceea ce explică apariția manifestărilor clinice în porfiriile hepatice sub acțiunea declanșatorie a unor medicamente), cît și față de procesele de inhibiție enzimatică : în mod fiziologic, hemul inhibă retroactiv *(feed back)* activitatea ALA-sintetazei (și reprimă și sinteza acestei enzime). Anomaliile primare, congenitale, ale metabolismului porfirinelor sînt consecința deficiențelor enzimatice genetic determinate ; ca urmare se produce scăderea sintezei hemului, ridicarea retroinhibiției ALA-sintetazei, creșterea activității enzimatice și acumularea metaboliților *en amont* de blocajul enzimatic, avînd drept rezultat eliminarea produșilor de degradare ai acestor metaboliți în cantități crescute în urină și în materiile fecale.

Blocajul enzimatic este în bună măsură relativ bine tolerat, hiperproducția ALA conducînd la compensarea deficitului de sinteză a hemului, dar cînd necesarul de sinteză pentru hem este solicitat suplimentar (ca în cazul întrebuințării unor medicamente, în cazul unor infecții) sau cînd se produce scăderea intracelulară a concentrației glucidelor și ATP care crește, de asemenea, biosinteza porfirinelor, compensarea devine insuficientă și apar „manifestări critice“ (criza porfiriilor hepatice). După locul în care se realizează sinteza în exces a porfirinelor, porfiriile se clasifică în :

**A. Porfirii eritropoietice :***

1. Porfiria eritropoietică congenitală (boala Günther).
2. Protoporfiria eritropoietică.

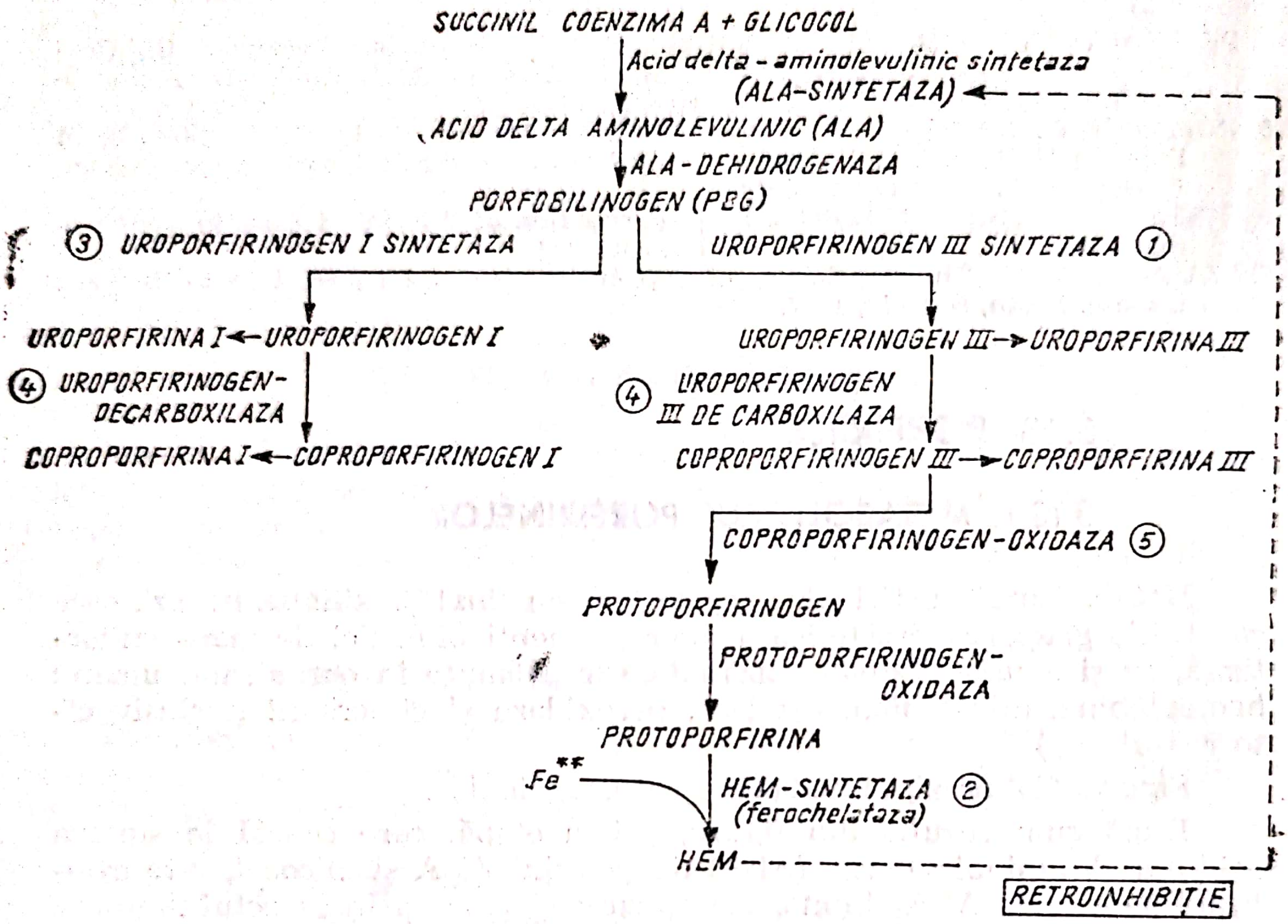

SUCCINIL COENZIMA A + GLICOCOL
Acid delta - aminolevulinic sintetaza
(ALA-SINTETAZA)
ACID DELTA AMINOLEVULINIC (ALA)
ALA - DEHIDROGENAZA
PORFOBILINOGEN (PBG)
③ UROPORFIRINOGEN I SINTETAZA
UROPORFIRINOGEN III SINTETAZA ①
UROPORFIRINA I
UROPORFIRINOGEN I
UROPORFIRINOGEN III
UROPORFIRINA III
④ UROPORFIRINOGEN-DECARBOXILAZA
④ UROPORFIRINOGEN III DE CARBOXILAZA
COPROPORFIRINA I
COPROPORFIRINOGEN I
COPROPORFIRINOGEN III
COPROPORFIRINA III
COPROPORFIRINOGEN-OXIDAZA ⑤
PROTOPORFIRINOGEN
PROTOPORFIRINOGEN-OXIDAZA
PROTOPORFIRINA
Fe**
HEM-SINTETAZA ②
(ferochelataza)
HEM
RETROINHIBIȚIE

*Fig. 3.82.* Metabolismul porfirinelor. Sediul deficitului enzimatic în anomaliile primare, congenitale, ale metabolismului purinelor :
1) Porfiria eritropoietică congenitală.
2) Protoporfiria ereditară.
3) Porfiria acută intermitentă.
4) Porfiria *cutanata* tarda.
5) Coproporfiria ereditară.

**B. Porfirii hepatice****

1. Porfiria acută intermitentă.
2. *Porfiria variegata.*
3. *Porfiria cutanata tarda.*
4. Coproporfiria ereditară.

Există dovezi în prezent că protoporfiria eritropoietică ar fi mai degrabă o formă mixtă, sinteza în exces realizîndu-se atît la nivel eritropoietic cît și hepatic.

---

* Excesul de biosinteză a porfirinelor se produce la nivelul măduvei osoase.
** Excesul de sinteză a porfirinelor e localizat la nivel hepatic.

## 3.13.2. ANOMALIILE PRIMARE, CONGENITALE ALE METABOLISMULUI PORFIRINELOR

### 3.13.2.1. PORFIRIILE ERITROPOIETICE

### 3.13.2.1.1. PORFIRIA ERITROPOIETICĂ CONGENITALĂ (BOALA GÜNTHER)

A) **Date etiopatogenice.** Este o boală rară, cu mecanism genetic de producere și transmisie autosomal recesivă. Se datorește unui deficit important al uroporfirinogen III cosintetazei (vezi fig. 3.82). Acesta la rîndul său este urmarea unui deficit structural și nu cantitativ al enzimei (mutația s-a realizat la nivelul unei gene structurale și nu al unei gene regulatoare). Locul de formare al porfirinelor în exces îl reprezintă măduva osoasă.

B) **Tabloul clinic.** Debutul se produce din primii ani de viață, obișnuit cu manifestări severe. Semnele clinice caracteristice perioadei de stare sînt :

*Colorația anormală a urinilor.* Poate fi prezentă din primele zile sau luni de viață. Urinile au o culoare caracteristică roșie închisă (roșu bordo, roșu burgundia) aproape neagră uneori.

*Manifestările cutanate.* Debutează și ele precoce. Sînt revelatorii pentru boală. Apariția lor este determinată de expunerea la lumina solară. Se prezintă ca leziuni buloase, cu sediu pe regiunile tegumentare descoperite, producîndu-se în special în sezonul cald — *hydroa estivalis.* Conțin un lichid seros, care dă o fluorescență roșie în ultraviolete. După vindecare lasă cicatrice indelebile. Se pot suprainfecta și pot determina uneori pierderi de substanță. Pe măsura cronicizării (pusee recidivante) conduc la anomalii cutanate persistente : cicatrice mutilante localizate la scalp, față, degete, hiperpigmentație și hipertricoză (pilozitate capilară abundentă, sprîncene groase, pilozitate pe față și uneori membre).

*Eritrodonția.* Interesează aproape totdeauna dentiția primară. Se manifestă prin colorație roză sau maronie a dinților, colorație care tinde să se accentueze în timp. Examenul în fluorescență evidențiază o fluorescență roșie a dinților.

*Hiperhemoliza cronică.* Bolnavii prezintă anemie, în general moderată, splenomegalie aproape constantă. Se pot observa crize de deglobulizare prin hemoliză, uneori grave.

C) **Anomaliile biochimice.** a) *Creșterea excreției urinare a uroporfirinelor și mai puțin importantă a coproporfirinelor.* Interesează în special uroporfirinele și coproporfirinele de tip I (care reprezintă peste 90% din porfirinele urinare). Eliminarea urinară a ALA și porfobilinogenului este normală.

b) *Creșterea eliminării fecale de coproporfirine.* Coproporfirinele, în special de tip I, sînt crescute și mai puțin uroporfirina.

c) *Creșterea concentrației uroporfirinei I în hematii.* Concentrația uroporfirinei I în hematii este crescută (peste 500 mg/100 ml) și în mai mică măsură a coproporfirinei I și protoporfirinei I.

d) *Creșterea concentrației plasmatice a uroporfirinei și coproporfirinei I.*

e) *Demonstrarea deficitului enzimatic al uroporfirinogen III cosintetazei.* Se practică dozarea enzimatică în globulele roșii. În cazurile clinic manifeste se obțin valori foarte scăzute, dar activitatea enzimatică este decelabilă. Este posibilă și detectarea heterozigoților asimptomatici (care au o activitate enzimatică intermediară între aceea a individului normal și cea a homozigoților cu manifestări clinice). Cercetarea activității enzimatice este posibilă și în culturile de fibroblaști din piele.

D) **Diagnostic.**

1. *Diagnosticul pozitiv* se face pe baza : a) semnelor clinice ; b) caracterului familial și transmisiei autosomal recesive ; c) examenului microscopic în lumină ultravioletă a măduvei osoase, care arată prezența unei duble populații eritroblastice : α) una demonstrînd fluorescență, avînd anomalii de structură a nucleului (una sau mai multe incluzii evidențiate prin colorația cu benzidină) și ale citoplasmei (ganulații bazofile) ; β) o populație normală, care nu prezintă fluorescență) ; d) datelor biochimice caracteristice (vezi mai sus) și a dozării activității enzimatice.

2. *Diagnosticul diferențial* impune înlăturarea : a) altor afecțiuni ce prezintă urini roșii sau brune și în primul rînd a alcaptonuriei ; b) a afecțiunilor cutanate ce prezintă manifestări similare (epidermoliza buloasă distrofică, în care nu există fotosensibilizare) și *xeroderma pigmentosum ;* c) faza cronică a sclerodermiei ; d) altor afecțiuni ce prezintă fotosensibilizare și în primul rînd a porfiriilor hepatice, de care se diferențiază prin tabloul biochimic.

E) **Evoluția** este puțin precizată. În timp puseele devin mai puțin acute și cu repartiție mai puțin strict estivală. Bolnavii rareori depășesc 20—30 de ani.

F) **Tratamentul** constă în : protecția pielii față de lumina solară (vestimentație, mod de viață, creme protectoare, altele decît cele comerciale) ; b) depistarea de la naștere în familiile afectate a indivizilor homozigoți, pentru a lua măsuri de protecție a pielii mai înainte de instalarea leziunilor.

Nu există pînă în prezent, măsuri de tratament specifice. Splenectomia pare că influențează favorabil procesul hemolitic și scade și excreția în exces a porfirinelor.

G) **Prognosticul :** a) *quo ad vitam* este grevat de crizele hemolitice, care uneori pot avea un aspect brutal ; b) funcțional depinde de leziunile mîinii și ochilor (atrofie scleroasă, sinechii) ; c) estetic depinde de leziunile cicatriceale care se formează în regiunile tegumentare expuse.

### 3.13.2.1.2. PROTOPORFIRIA EREDITARĂ

Sinonime : Protoporfiria eritropoietică, protoporfiria hepato-eritropoietică.

A) **Date etiopatogenice.** Se datorește unui deficit al enzimei hemisintetaza la nivelul măduvei osoase și — probabil — al ficatului. Este o boală genetică, cu transmisiune autosomal dominantă, cu expresivitate variabilă. Pare să fie mai puțin rară decît forma precedentă.

B) **Manifestările clinice.** Deficitul enzimatic poate fi complet asimptomatic.

1) *Debutul* manifestărilor clinice este, în general, în a 2-a copilărie ; se poate produce însă și în primele săptămîni de viață sau în adolescență.

2) *Manifestările clinice în perioada de stare* sînt :

a) *Manifestări cutanate de fotosensibilizare**. Îmbracă aspectul de „urticarie solară“. În minutele care urmează expunerii la lumină solară (chiar în cursul iernii și la lumina care pătrunde prin ferestre !), bolnavul acuză senzație de arsură și prurit la nivelul zonelor expuse. Cîteva ore mai tîrziu se observă în zonele expuse roșeață, edem, chiar elemente purpurice, iar uneori în zona care urmează expunerii se formează leziuni veziculoase eczematiforme. Puseele cutanate au o durată cuprinsă între cîteva ore și cîteva zile.

În cazul puseelor repetate se formează leziuni cutanate cronice :

— cicatrice ale obrajilor și frunții sub forma unor mici depresiuni punctiforme, ușor pigmentate, apariția de ragade în jurul ochilor și gurii, aspect de eczemă uscată hiperkeratozică a feței și cefei, feții dorsale a mîinilor, coatelor, coapselor și genunchilor ;

— o infiltrație difuză a tegumentelor feții dorsale a mîinii, un aspect gălbui și papule veruciforme ;

— pigmentare discretă sau moderată a feței, cefii, antebrațelor.

La nivelul unghiilor se notează absența lunulelor și colorație opacă gri-albăstruie.

3) *Alte manifestări clinice, mai rare :* a) anemie discretă, hipocromă în general (rareori hemolitică sau sideroblastică) ; b) litiază biliară bogată în protoporfirină, cu apariție relativ precoce (înainte de a 2-a decadă) ; c) ciroză hepatică cu evoluție rapid mortală și manifestată prin icter și hemoragie digestivă**.

C) **Aspecte biochimice caracteristice : 1)** *Creștere marcată a protoporfirinelor eritrocitare.* La 80% din formele cu manifestări clinice, protoporfirinele eritrocitare au valori de 200—2 000 μg/100 ml, în formele latente de cca 100 μg/100 ml. Coproporfirinele eritrocitare sînt mai puțin crescute. 2) *Eliminarea crescută (variabil !) a protoporfirinelor în scaun și creșterea coproporfirinelor fecale.* În urină, eliminarea de porfirină și precursori (ALA, porfobilinogen) este normală, exceptînd cazurile de ciroză, în care coproporfirinele sînt crescute. 3) *Demonstrarea deficitului enzimatic profund al hemsintetazei.* Se poate face în măduva osoasă (20% din activitatea normală), în hematiile circulante (10% din activitatea normală), ca și în țesutul hepatic (PBH) și în culturile de fibroblaști cutanați. Este posibil, în acest fel, și diagnosticul formelor clinice latente.

D) **Diagnostic.** 1) *Diagnosticul pozitiv* are drept criterii : a) semnele clinice ; caracterul familial și modul de transmitere ; b) examenul în lumina ultravioletă a măduvei osoase care arată fluorescență a citoplasmei eritrocitelor ; examinarea în aceleași condiții a frotiului de sînge periferic evidențiază fluorescența la 10—30% din hematii* ; c) datele biochimice ; d) demonstrarea deficitului enzimatic specific. 2) *Diagnosticul diferențial* se adresează : a) leziunilor cutanate de fotosensibilizare (genodermatoze buloase, porfiria eritropoietică congenitală) ; b) creșterii porfirinelor eritrocitare (poate fi întîlnită, secundar, în : saturnism, sideropenie ± anemie ; tratamentul cu griseofulvină sau cu alfa-metil DOPA).

---

* La nivelul pielii se observă histologic supraîncărcarea dermului cu material amorf hialin în peretele vaselor și perivascular, formînd mase globuloase voluminoase. Histochimic materialul este lipoglicoproteinic complex, iar în imunofluorescență se evidențiază prezența IgG, IgM și uneori a complementului.

** Puncția biopsie hepatică arată un aspect de fibroză periportală cu infiltrație mononucleară și proliferare biliară. Se găsesc, de asemenea, depozite de granule pigmentare (histochimic : cristale de protoporfirină) în hepatocite și celulele Kupffer).

E) **Evoluția** este marcată de puseele cutanate recidivante, declanșate de expunerea la soare ; leziunile nu sînt însă mutilante.

F) **Tratament.** 1) *Măsurile de tratament general.* S-au obținut rezultate favorabile în ceea ce privește leziunile cutanate prin folosirea hidroxiclorochinei, quinacrinei (sînt însă toxice) sau a acidului adenozin-5-monofosforic. De asemenea β-carotenul în doze de 50—150 mg/zi, care asigură niveluri serice $>$ 400 μg/100 ml duce la rezultate favorabile în 80% din cazurile cu leziuni cutanate. Intoleranța la soare dispare în 2—4 săptămîni, dar reapare rapid după întreruperea tratamentului. Nu pare să existe risc de hipervitaminoză A. b) *Tratamentul simptomatic* se adresează litiazei biliare și/sau cirozei. Există dovezi că utilizarea colestiraminei ar putea preveni ciroza hepatică, datorită mobilizării protoporfirinei hepatice.

G) *Prognosticul* este mai bun ca în forma precedentă. Atingerea hepatică (rară) grevează considerabil prognosticul.

### 3.13.2.2. PORFIRIILE HEPATICE

#### 3.13.2.2.1. PORFIRIA ACUTĂ INTERMITENTĂ

A) **Date etiopatogenice.** Este o boală genetică, cu mod de transmisie autosomal dominant și expresivitate variabilă (relativ slabă, în general). Se datorește deficitului enzimatic de uroporfirogen I sintetază. Debutul manifestărilor clinice nu se produce înainte de pubertate, el avînd loc în special în decada a 3-a (excepțional poate surveni și în copilărie). Formarea în exces de porfirine are loc în ficat.

B) **Tablou clinic.** Se manifestă prin crize de durată variabilă : ore sau săptămîni („atacuri de porfirie“) cu tablouri foarte variate, dominate de semne digestive și neuropsihice. Leziunile cutanate lipsesc. Crizele sînt declanșate de emoții, infecții, inaniție, administrarea unor medicamente (cele mai importante sînt barbituricele și unele sedative nebarbiturice, majoritatea anticonvulsivantelor, tranchilizante și *miorelaxante*, sulfamide, griseofulvină, estrogeni — vezi și tabelul 3.79). După pubertate anumite momente ale ciclului menstrual (și, în special cele 3 zile care preced menstruația) favorizează apariția crizelor.

1) *Crizele dureroase abdominale.* Au un caracter violent. Pot fi izolate sau — frecvent — asociate de vărsături și constipație. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu bolile organice obstructive ale tractului gas-

---

* Sînt necesare precauții deosebite : frotiul de sînge periferic îndată după întindere trebuie păstrat la întuneric ; se pot obține valori fals negative cînd creșterea porfirinelor în sînge este discretă.

*Tabelul 3.79*

**Medicamente interzise în porfiriile hepatice**
(putînd avea rol de declanşare a manifestărilor clinice)

| | |
|---|---|
| I. *Analgezice şi antipiretice :* (antiinflamatoare) | piramidonul, antipirina, fenacetina, acetanilida, *fenilbutazona*, chinina, antipaludicele de sinteză |
| II. *Anestezice :* | *steroidiene* (hidroxidiona), anestezice volatile halogenate |
| III. *Anticonvulsivante :* | *barbiturice*, hidantoine, trimetadionă, primidonă |
| IV. *Antibiotice şi chimioterapice :* | cloramfenicol, *griseofulvina*, HIN, *sulfamide* |
| V. *Hormoni :* | *Estrogeni*. Steroizi *(anticoncepţionale orale)* |
| VI. *Hipnotice şi tranchilizante :* | *Barbiturice*. Clordiazepoxid. Meprobamat, Sulfonil |
| VII. *Alte substanţe chimice şi medicamente* | *Alcool etilic**. Hexaclorbenzen*. Fenilhidrazină. Diuretice mercuriale. Plumb |

* Medicamente şi substanţe chimice nocive în *porfiria cutanea tarda*

*N.B. :* Substanţele subliniate au o periculozitate deosebită !

trointestinal, mai ales că radiologic se pot observa semne de ileus. În general, însă, semnele obiective de abdomen acut lipsesc, în contrast cu violenţa manifestărilor subiective.

2) *Manifestările neuropsihice :* a) Semne de neuropatie periferică : pareză şi areflexie osteotendinoasă, mergînd pînă la tetraplegie severă cu paralizie respiratorie (prin interesarea diafragmului şi nervilor intercostali). Uneori pot fi interesaţi nervii cranieni sau sînt semnalate tulburări senzitive la nivelul membrelor (arsuri, dureri). b) Tulburări de comportament şi conştienţă ; stări subcomatoase sau comatoase, asociate cu perioade de agitaţie, mişcări incoordonate, accidente psihotice, stări depresive. LCR este normal, putînd exista însă hiperalbuminorahie izolată. EEG arată unde lente difuze, focare de unde lente sau manifestări electrice paroxistice în caz de crize convulsive. c) Convulsii, rare, dar care pot duce la situaţii critice (anticonvulsivantele precipită atacul de porfirie).

3) *Alte tulburări în cursul puseelor :* a) febră, hiperleucocitoză (care pun probleme dificile de diagnostic diferenţial în cazul crizelor dureroase abdominale asociate !) ; b) hipertensiune arterială labilă sau hipotensiune arterială ortostatică ; c) tahicardie sinuzală ; d) oligoanurie ; e) *Coloraţie roşie — porto a urinilor*. Aceasta poate apare *d'emblée* sau mai frecvent — după cîteva ore de la emisie. Uneori coloraţia specifică nu apare decît după încălzirea urinii sau expunerea sa la lumină.

C) **Manifestări biochimice :** 1) *În cursul crizelor :* a) *hipercolesterolemie şi hiperlipoproteinemie ;* b) *hiperuricemie ;* c) *hiponatremie** ; d) *hipomagneziemie ;* e) *retenţie crescută de BSP* (celelalte probe hepatice fiind

---

* În producerea acesteia sînt incriminate : secreţia inadecvată de hormon antidiuretic şi — uneori — deficitul de ADH.

Dr. Mariana Nica

normale) ; f) *creșterea nivelurilor sanguine de PBI și TBG** ; g) *eliminare urinară crescută a precursorilor porfirinelor.* În urină există eliminări crescute de porfobilinogen și mai puțin ALA și excreția porfirinelor este crescută (uroporfirine, coproporfirine, cu predominanța tipului III) ; h) *eliminări fecale inconstant crescute de uroporfirină. (Intercritic,* anomaliile urinare pot lipsi, sau pot exista eliminări discret crescute ale precursorilor porfirinelor, în timp ce excreția fecală este normală).

2) *Dozarea activității enzimatice a uroporfirinogen I sintetazei.* Valorile sînt constant scăzute, chiar în absența semnelor clinice (permite diagnosticul precoce, dar nu în primele 4 luni de viață, cînd nivelurile sînt în mod fiziologic crescute). Valorile enzimei sînt de circa 50% în ficat, fibroblaști, eritrocite și leucocite.

D) **Diagnostic :** 1) *diagnosticul pozitiv* se susține pe datele clinice, semnele biochimice și dozarea activității uroporfirinogen I sintetazei ; 2) *diagnosticul diferențial.* Este necesară excluderea neuropatiilor periferice acute de alte etiologii, a cauzelor de abdomen acut, a encefalopatiilor acute de alte etiologii și a convulsiilor. Aspectul biochimic urinar în criză (ALA↑, PBG↑, uroporfirina III↑, coproporfirina III↑) este asemănător cu acela din *porfiria variegata* și coproporfiria ereditară, care se deosebesc prin excrețiile crescute de porfirine în scaun. Există dificultăți și în ceea ce privește diagnosticul diferențial cu intoxicația saturnină (semne clinice similare, creșterea eliminărilor urinare de ALA dar PBG nu e crescut în urină, în timp ce protoporfirinele urinare sînt crescute. Nivelul seric al plumbului este crescut).

E) **Evoluție.** Este foarte capricioasă (de la latență clinică totală pînă la forme cu recădere frecventă ale accidentelor digestive sau neuropsihice). Accidentele paralitice la copil sînt rapid amiotrofiante și pot fi amenințătoare pentru viață (paralizie respiratorie !). Există și forme discrete, cu tablouri atipice (perioade de „tulburări dispeptice“, modificări discrete ale comportamentului, uneori convulsii recurente). Formele cu debut precoce au o evoluție gravă (letalitate pînă la 60% !).

F) **Tratament.** 1) *Tratamentul simptomatic* în cursul accidentelor acute constă în : a) tratamentul insuficienței respiratorii ; b) reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică ; c) tratamentul durerii (pot fi utile : morfina, codeina, meperidina, clorpromazina) ; d) tratamentul manifestărilor neuropsihice.

2) *Tratamentul de fond* al perturbărilor metabolice este încă lipsit de rezultate : a) alimentația bogată în glucide, normală în proteine și moderat hipolipidică îndepărtează riscul precipitării crizelor ; b) în unele cazuri, administrarea de glucoză și insulină în perfuzie endovenoasă în cursul accidentelor acute s-a dovedit utilă ; c) tratamentul medicamentos (inozina, acid adenozin 5 monofosforic) a dat rezultate descurajante.

3) *Profilaxia accidentelor* acute este foarte importantă și constă în depistarea formelor latente prin diagnostic enzimatic începînd din a 4-a lună de viață și interzicerea medicamentelor agravante (vezi tabelul 3.79).

---

* *Protein-bound iodide* și *thyroxin-binding globulin* (există uneori semne de hipertiroidism).

### 3.13.2.2.2. PORFIRIA VARIEGATA

A. **Date etiopatogenice.** Este o formă rară de porfirie hepatică. Cazurile au fost descrise la o familie din Africa de Sud, de origine olandeză, și descendenții acestora. Deficitul enzimatic este neprecizat. Este o formă de porfirie hepatică.

B. **Tabloul clinic** este compus din :

1) *Manifestări cutanate.* Ele nu debutează decît excepțional sub 16 ani. Se manifestă pe tegumentele descoperite, mai puțin sub forma fotosensibilității, cît în special prin fragilitatea particulară a acestor regiuni la traumatisme mecanice minime (eroziuni, bule, care prin vindecare pot duce la cicatrice moderate, hipertricoză și hiperpigmentare în cazul evoluției îndelungate).

2) *Durerile abdominale* și/sau *accidentele neuropsihice.* Sînt uneori prezente în tabloul clinic. Sînt similare cu acelea din porfiria acută intermitentă. Sînt declanșate aproape totdeauna de cauze exogene, în particular medicamentoase.

C) **Tablou biochimic** 1) *În criză :* a) *Creșterea excreției urinare de precursori ai porfirinelor și de uro- și coproporfirine ;* b) *Creșterea excreției fecale de protoporfirină, mai puțin de copro- și uroporfirine.*

2) *Între crize,* urinile sînt frecvent normale, în timp ce în scaun protoporfirinele și/sau coproporfirinele sînt crescute.

D. **Diagnosticul pozitiv** se face pe baza tabloului clinic, caracterului familial și modalității de transmitere genetică ca și aspectului biochimic.

*Diagnosticul diferențial* vizează leziunile cutanate (sindroamele cutanate ereditare), crizele acute (porfiria acută intermitentă, coproporfiria ereditară).

E. **Tratamentul** se limitează la profilaxia leziunilor cutanate (protecție față de lumina solară, protecție față de traumatisme și infecții ale zonelor expuse).

F. **Evoluția și prognosticul** sînt similare cu acelea ale porfiriei acute intermitente, dar mai benigne.

### 3.13.2.2.3. COPROPORFIRIA EREDITARĂ

A) **Date etiopatogenice.** Este cea mai rară dintre porfiriile hepatice. Are mecanism genetic de producere și transmitere autosomal dominantă, cu penetranță relativ forte, dar expresivitate fenotipică slabă.

Se datorește unui deficit de coproporfirinogen oxidază, enzimă mitocondrială care transformă coproporfirina III în protoporfirină prin decarboxilare oxidativă. Deficitul este cuprins între 50% și 98% în forma homozigotă.

B) **Tablou clinic.** Formele asimptomatice sînt frecvente.

1) *Debutul* se produce, în general, după vîrsta de 20 de ani, dar s-au descris cazuri și la copil, începînd de la vîrsta de 6 ani.

2) *Manifestările clinice în perioada de stare* se suprapun peste acelea ale unor altor porfirii hepatice (respectiv porfiria acută intermitentă și *porfiria cutanata tarda*) : a) *Sindrom dureros abdominal.* Realizează însă rareori triada caracteristică : colici abdominale, vărsături, constipație. b) *Manifestări neuropsihice.* Constau, mai ales, în tulburări de comportament și, mai rar, în semne de afectare neurologică : crize convulsive, tremor, fatigabilitate musculară, areflexie osteotendinoasă. Excepțional de rar s-au descris accidente tetraplegice cu paralizie respiratorie. c) *Manifestări cutanate.* Sînt rare și constau în producerea de leziuni buloase pe regiunile descoperite. S-au descris, excepțional, și *semne hepatice* (icter, ciroză). Manifestările clinice sînt declanșate, la adult, în 1/2 din cazuri de folosirea unor medicamente ca antiepileptice, tranchilizante și neuroleptice, estrogeni.

C) **Tablou biochimic.** Datele sînt în special caracteristice adultului, unde boala este mai frecventă și mai bine cunoscută.

1) *În cursul crizelor* tabloul biochimic trebuie diferențiat de porfiria acută intermitentă : a) *Eliminări urinare crescute de precursori, coproporfirină III și — mai puțin — de uroporfirină ;* b) *Eliminări fecale crescute de coproporfirină III și — mai puțin importante — de uroporfirină.*

2) *Între crize,* urinile sînt, cel mai des normale, eliminările fecale de coproporfirină sînt crescute. Diagnosticul se pune, mai ales, pe demonstrarea deficitului enzimatic specific.

*Activitatea deficitară a coproporfirinogen oxidazei.* Activitatea coproporfirinogen oxidazei în limfocite sau fibroblaști cutanați în cultură de celule este redusă la valori de cca 50% la subiecții purtători ai tarei.

D) **Diagnostic** *1) Diagnosticul pozitiv* se pune pe : a) tabloul clinic ; b) caracterul familial și modul de transmitere genetică ; c) datele biochimice ; d) demonstrarea fluorescenței în ultraviolete pe preparatele de PBH dar nu și în sîngele periferic sau măduva osoasă ; e) demonstrarea deficitului enzimatic.

2) *Diagnosticul diferențial* vizează : a) îndepărtarea altor etiologii posibile pentru manifestările neuropsihice, cutanate și hepatice ; b) diferențierea porfiriei acute intermitente și *porfiriei cutanata tarda* prin tablou biochimic și studii enzimatice.

E) **Evoluția, prognosticul.** Prognosticul vital este rareori angajat (în cursul crizelor). Evoluția de ansamblu este benignă.

F) **Tratamentul.** Nu există pînă în prezent măsuri terapeutice specifice (adenozin-5-monofosfatul și inozina s-au dovedit ineficace).

G) **Profilaxia** constă în : a) punerea în evidență a purtătorilor tarei în familiile interesate ; b) excluderea medicamentelor care pot declanșa manifestările clinice.

### 3.13.2.2.4. PORFIRIA CUTANATA TARDA

A) **Date etiopatogenice.** Este excepțională la copil, debutul manifestărilor clinice fiind de regulă, la adult în deceniile 5 și 6 de viață. Este o boală familială, genetică, cu transmitere prezumtiv autosomal dominantă, cu penetranță foarte slabă, dar variabilă de la o familie la alta. Se datorează deficitului de uroporfirinogen decarboxilază, demonstrabil în țesutul hepatic (PBH) și eritrocitele sîngelui periferic. Enzima detașează pe rînd carboxilii din uroporfirinogen, formînd porfirine cu 7, 6, 5 carboxili și — în final — cu 4 grupări carboxilice (coproporfirina).

B) **Tablou clinic.** La copil boala este, de regulă, lentă, putîndu-se exprima excepțional, în special, cu ocazia unei hepatite acute virale. La adult s-au descris ca factori declanșatori : etilismul, pesticidele (hexaclorbenzen), unele medicamente : hormoni sexuali, anticoncepționale, griseofulvina, clorochinul. Nu este clar, în prezent, în ce măsură în unele din aceste cazuri nu este vorba de forme cîștigate, secundare. Manifestările constau în : a) *Manifestări cutanate.* Sînt declanșate de expunerea la lumina solară sau de microtraumatisme și constau în formarea de bule în regiunile descoperite, cu conținut clar, tulbure sau serohemoragic. Conținutul se resoarbe în cîteva zile, bulele dispar putînd lăsa cicatrici. Pot exista și escoriații cutanate rotunde sau ovalare pe regiunile descoperite. În cazul evoluției cronice, se produc macule atrofice, de regulă pe degete și față, hiperpigmentare cutanată, în special pe regiunile temporo-malare, hipertricoză a feței, mîinilor și antebrațelor. b) *Urini roșii la emisie.* c) *Manifestări hepatice.* S-au descris atît la adult cît și la copil și constau în hepatomegalie (cu supraîncărcare ferică variabilă și leziuni degenerative ale hepatocitelor*). Afectarea hepatică poate evolua către ciroză, complicată cu adenocarcinom hepatic. Se observă constant în asociere : hipersideremie, creșterea saturării siderofilinei, ca și o creștere — discutată de unii autori — a absorbției intestinale a Fe. d) *Diabet zaharat* (la adult).

C) **Datele biochimice caracteristice :** *1) Eliminare urinară crescută a porfirinelor.* Predomină uroporfirinele, care pot atinge mai multe mg/24 ore în perioada manifestărilor clinice (între ele, eliminările sînt de cîteva zecimi de mg !), analizele decelînd un amestec de uroporfirină I și III, uneori cu predominanța uroporfirinei I. Se remarcă, de asemenea, o excreție marcată a izomerilor 7 carboxilați, izomerul III depășind uroporfirina III cantitativ. Excreția de derivați cu 5 și 6 carboxili este relativ mică, coproporfirinele și precursorii porfirinelor (ALA, PBG) fiind în cantități normale. 2) *Eliminare fecală crescută a porfirinelor.* Se referă în special la eliminările urinare de porfirină solubilă, din care izomerul cu 5 carboxili este predominant. Uroporfirinele urinare sînt, în general, normale. 3) *Demonstrarea deficitului enzimatic de uroporfirinogen decarboxilază.* Este posibilă în preparatele din PBH, dar și în eritrocitele sîngelui periferic.

D) *Diagnostic. 1) Diagnosticul pozitiv* se face pe baza : a) tabloului clinic ; b) evidențierii factorilor declanșatori ; c) caracterului familial și modalității de transmitere ereditară ; d) datelor biochimice ; e) evidențierii deficitului enzimatic specific.

---

* Examenul în lumină ultravioletă al preparatelor obținute prin PBH arată o fluorescență roșiatică, iar histochimic se demonstrează o creștere a porfirinelor, variantele cu 7 carboxili predominînd cantitativ.

2) *Diagnosticul diferențial* se referă, în special, la etiologia manifestărilor cutanate și la excluderea altor varietăți de porfirie.

E) **Evoluția și prognosticul** sînt mai puțin bine precizate la copil. La adult, manifestările cutanate pot prezenta remisiuni durabile sau chiar dispărea, prognosticul fiind legat în special de afectarea hepatică (ciroză, adenocarcinom hepatic) și pancreatică (diabet zaharat).

F) **Tratament.** a) *Profilaxia* se referă la evitarea fotosensibilizării, a traumatismelor și factorilor medicamentoși declanșatori.

b) *Tratamentul* constă în : sîngerări repetate în caz de hipersideremie și utilizarea acidului adenozin-5-monofosforic la adult (p.o., 160—240 mg/zi, timp de 3—4 săptămîni) cu efect favorabil pentru *leziunile cutanate.*

Tabelele 3.80 și 3.81 sintetizează caracteristicile diferențiale, clinice și biochimice, ale anomaliilor primare, congenitale, ale metabolismului porfirinelor.

*Tabelul 3.80*

**Principalele caracteristici ale porfiriilor eritropoietice**

| *Caracteristici* | *Porfiria eritropoietică* | *Protoporfiria eritropoietică* |
|---|---|---|
| Transmisiune genetică | AR | AD |
| Deficit enzimatic | Uroporfirinogen III cosintetaza | Hem sintetaza (ferrochelataza) |
| Vîrsta de debut | Prima copilărie | În 70% înainte de 5 ani |
| Manifestări clinice | | |
| Cutanate | | |
| *Hydroa estival* → necroze | +++ | – |
| Hiperpigmentație | ++ | – |
| Cicatrice | ++ | – |
| Hipertricoză | ++ | – |
| Eritrodonție | ++ | |
| Urticarie | | ++ |
| Eczemă persistentă | | ++ |
| Hematologice | | |
| Anemie hemolitică | + | – |
| Diverse (litiază biliară, ciroză) | – | ++ |
| Paraclinic | | |
| Urină | | |
| Uroporfirină | +++ | 0 |
| Coproporfirină | +++ | |
| Scaune | | |
| Uroporfirină | ++ | – |
| Coproporfirină | +++ | ++ |
| Protoporfirină | – | +++ |
| Hematii | | |
| Uroporfirină | +++ | – |
| Coproporfirină | ++ | – |
| Protoporfirină | ++ | ++++ |
| Fluorescență | +++ | +++ |

Tabelul 8 81

**Principalele caracteristici ale porfiriilor hepatice**

| *Caracteristice* | *Porfiria acută intermitentă (tipul suedez)* | | *Coproporfiria ereditară* | | Porfiria variegata *(mixtă) — sudafricană* | | Porfiria cutanata tarda | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Transmisiune genetică | AD | | AD | | AD | | AD(?) | |
| Formă dobîndită | — | | — | | — | | +++ | |
| Agenți declanșatori | Barbiturice | | Barbiturice | | Barbiturice | | Alcooli, lumină | |
| Vîrsta apariției | 10—40 ani | | 11—40 ani | | 11—40 ani | | peste 40 de ani | |
| Sex | M+F | | M+F | | M+F | | M+(f?) | |
| Tulburare enzimatică | Uroporfirinogen I sintetaza | | Coproporfirinogen oxidaza | | Protooxidaza (?) | | Uroporfirinogen decarboxilaza | |
| Perioade | latentă | acută | latentă | acută | latentă | acută | latentă | acută |
| Manifestări cutanate<br>a) urticarie | absente | absente | absente | absente | absente | absente | absente | absente |
| b) bule | absente | absente | + | +++ | + | +++ | + | +++ |
| Manifestări neurologice și abdominale | absente | +++ | absente | +++ | absente | +++ | absente | absente |
| Urina | — | roșie | — | roșie | — | roșie | — | roșie |
| ALA (ac. aminolevulinic) | — | +++ | — | ++ | — | ++ | — | — |
| PBG (porfobilinogen) | — | +++ | — | ++ | — | ++ | — | — |
| Uroporfirină | + | ++ | + | ++ | + | ++ | + | ++++ |
| Corproporfirină | + | ++ | ++ | ++++ | + | +++ | ++ | ++++ |
| Scaun<br>Uroporfirină | | | | | | | + | +++ |
| Coproporfirină | | | + | +++ | + | +++ | | |
| Protoporfirină | | | | | +++ | ++++ | | |
| Izomeri Elder | | | | | | | + | +++ |

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CHISOLM J. JR. — Cap. 8.47 "Defects in pigment metabolism" în V. C. Vaughan, R. J. Mc. Kay, R. E. Behrman "Nelson Textbook of Pediatrics", ediţia a 11-a, p. 573—579, W. B. Saunders Co., Philadelphia—Toronto—Londra.
2. CONDACSE A., RĂDULESCU I. C., CAROLI T. — Porfiriile, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
3. MINCU I., HÂNCU N. — Bolile metabolice în practica medicală, vol. II, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1981, p. 156—175.
4. PERELMAN R. şi colab. — Troubles primitifs du métabolisme des porphyrines (capitol redactat de J. Cl. Desbois şi R. Perelman), p. 1 426—1 439, în „Pediatrie pratique", vol. II, Maloine, Paris, 1979.
5. SINCLAIR L. — Metabolic disease in childhood, cap. "The porphyrins", p. 405—417, Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1978.
6. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Porfiriile", p. 367—384, în : Popescu V., Dragomir D., Arion C. Curs de pediatrie. Boli de metabolism, Litografia IMF, Bucureşti, 1982.
7. TEODORESCU EXARCU I. (sub redacţia) — Patologia biochimică, Ed. medicală, Bucureşti, 1974.
8. VAN ITALIE T. B. şi colab. — Harrisson's Principles of Internal Medicine, cap. „Disorders of intermediary metabolism", Mc Graw-Hill, ediţie internaţională (Osaka), 1977.

# 3.14. METHEMOGLOBINEMIILE EREDITARE

## 3.14.1. DATE ETIOPATOGENICE

În mod normal, fierul din molecula hemoglobinei (Hb) şi oxihemoglobinei ($O_2$—Hb) este în stare feroasă ($Fe^{++}$), esenţial pentru funcţia de transport de oxigen. Oxidarea transformă $Fe^{++}$ în forma ferică ($Fe^{+++}$), luînd naştere *methemoglobina* (metHb) sau ferihemoglobina.

Methemoglobina are anumite proprietăţi care se traduc prin :

- faptul că este nefuncţională pentru transportul de oxigen ;
- faptul că dă sîngelui (mai ales în condiţii de pH acid) o culoare caracteristică şocolatie ;
- faptul că în concentraţii ce depăşesc 3% din cantitatea totală de Hb din sînge condiţionează producerea cianozei.

Formarea methemoglobinei este un proces continuu în organism în condiţii fiziologice, dar — în mod normal — sistemele intraeritrocitare reducătoare ale Hb menţin concentraţia metHb la valori fiziologice ($<$ 2% din concentraţia totală de hemoglobină).

*Sistemele intraeritrocitare reducătoare de Hb* sînt :

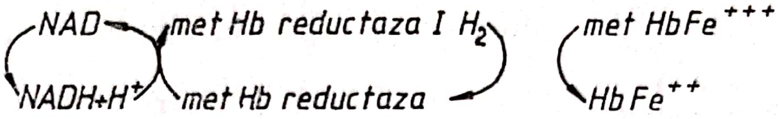
- acidul ascorbic ;
- glutationul ;
- diaforaza trifosfopiridin nucleotidică (diaforaza NADPH dependentă, diaforaza II, methemoglobin reductaza NADPH dependenta) ;
- diaforaza difosfopiridin nucleotidică (diaforaza NADH dependentă, diaforaza I, methemoglobin reductaza NADH dependentă).

În mod fiziologic, diaforaza NADH dependentă este cea mai activă în procesul de reducere a methemoglobinei ; mici cantităţi de methemoglobină sînt reduse de acidul ascorbic şi glutation.

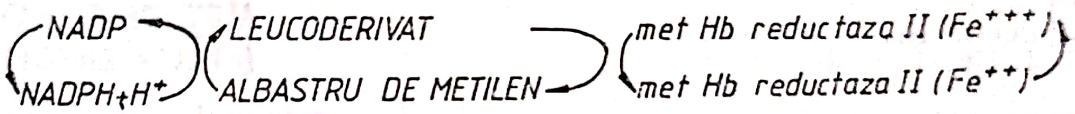
Diaforaza II (methemoglobin reductaza NADPH dependentă) este un sistem reducător potențial, pentru a putea funcționa necesitînd prezența unui sistem transportor de electroni (în practică albastrul de metilen).

Sistemele diaforazice sînt interrelate în metabolismul glucozei și în sistemele transportoare de electroni (oxidoreducătoare din organism).

Datele cunoscute în prezent asupra sistemelor intraeritrocitare reducătoare ale methemoglobinei sînt înfățișate în fig. 3.83.


NAD
NADH+H⁺
met Hb reductaza I H2
met Hb reductaza
met HbFe⁺⁺⁺
Hb Fe⁺⁺

a) REDUCEREA met Hb SUB ACTIUNEA METHEMOGLOBINREDUCTAZEI I (DIAFORAZA NADH DEPENDENTA)


NADP
NADPH+H⁺
LEUCODERIVAT
ALBASTRU DE METILEN
met Hb reductaza II (Fe⁺⁺⁺)
met Hb reductaza II (Fe⁺⁺)

b) REDUCEREA metHb SUB ACTIUNEA METHEMOGLOBIN REDUCTAZEI II

c)

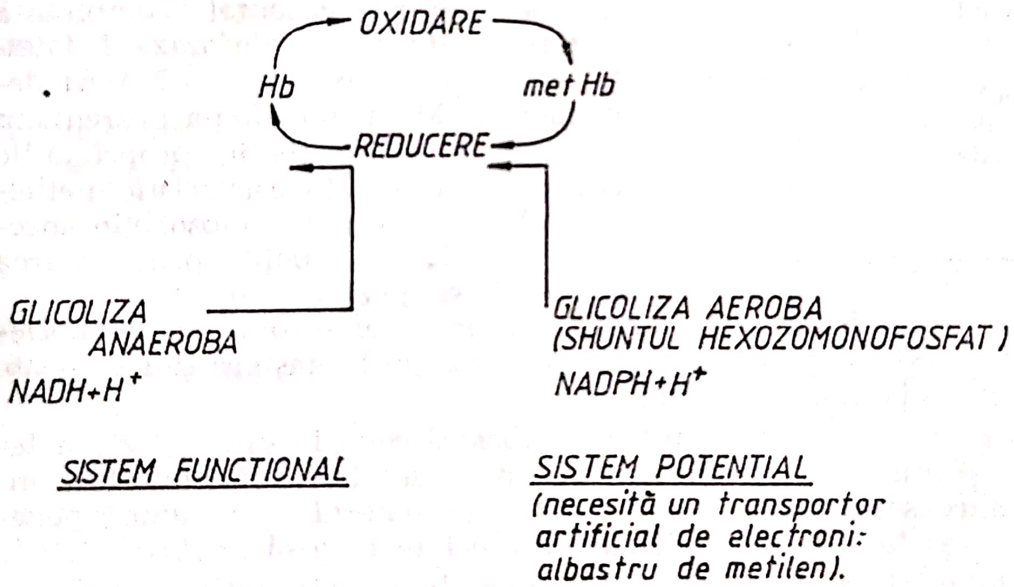

OXIDARE
Hb
met Hb
REDUCERE
GLICOLIZA ANAEROBA
NADH+H⁺
GLICOLIZA AEROBA
(SHUNTUL HEXOZOMONOFOSFAT)
NADPH+H⁺
SISTEM FUNCTIONAL
SISTEM POTENTIAL
(necesită un transportor artificial de electroni: albastru de metilen).

*Fig. 3.83.* Sistemele intraeritrocitare reducătoare ale methemoglobinei (după Frejaville, 1969).

### 3.14.2. CLASIFICAREA METHEMOGLOBINEMIILOR

Definite prin creșterea concentrației methemoglobinei la valori de peste 2—3% din cantitatea totală de Hb din sîngele circulant, methemoglobinemiile se pot clasifica în :

- *Methemoglobinemii ereditare* (congenitale, familiale).

a) asociate cu defecte înnăscute ale sistemelor reducătoare ale methemoglobinei ;

b) asociate cu anomalii congenitale ale hemoglobinei (sindroamele produse prin prezența hemoglobinelor M, HbM).

• *Methemoglobinemii cîștigate* (accidentale, dobîndite). În cazul acestora, atît hemoglobina cît și sistemele diaforazice ereditare sînt normale, însă producerea de methemoglobină în organism este crescută, sub acțiunea unor substanțe toxice methemoglobinizante (prezentate în tabelul 3.82), care duc la depășirea capacității sistemelor diaforazice, la creșterea concentrației methemoglobinemiei în sînge și apariția manifestărilor clinice.

*Tabelul 3.82*

**Principalele substanțe medicamentoase și toxice methemoglobinizante**

1. Anilina — coloranții anilinici
2. Chinoleina
3. Cloratul de K
4. Fenacetina
5. Fenilhidrazina — hidrazina
6. Hidrogenul arseniat
7. Lignocaina
8. Metiltoluidina
9. Nitrații
10. Nitriții (intoxicația cu apa de fîntînă, nitriții din unele produse alimentare conservate etc.)
11. Nitrobenzenul
12. Nitroglicerina
13. Nivachinul
14. Primachinul
15. Rezorcinolul
16. Sulfonamidele
17. Toluidina
18. Xilocaina

În practica pediatrică aceste methemoglobinemii dobîndite, secundare, sînt mai frecvente.

### 3.14.3. DESCRIEREA METHEMOGLOBINEMIILOR EREDITARE

**1. Methemoglominemia ereditară cu transmisie autosomal recesivă** (methemoglobinemina ereditară prin deficitul diaforazei I).

Se datorește absenței complete a enzimei eritrocitare diaforaza I (methemoglobina — reductaza NADH dependentă). Methemoglobina prezentă în exces în această boală are proprietățile chimice și spectrul caracteristic methemoglobinei normale (absorbție spectrală de 632 nm, abolită prin tratarea probei de sînge cu cianuri).

*Clinic,* se manifestă prin cianoză, variabilă cu sezonul și dieta. Debutul cianozei este variabil (poate fi prezentă de la naștere sau se poate instala tardiv, abia în adolescență).

Cianoza are ca expresie culoarea albastră-cenușie sau ardezia a tegumentelor și mucoaselor, este evidentă mai ales la nivelul buzelor, unghiilor și mucoasei palatine — dar este — în general — o cianoză generalizată. Nu există alte anomalii clinice asociate care să explice cianoza. Este bine tolerată, deși valorile methemoglobinei nefuncționale pentru transportul de $O_2$ pot ajunge la 50% din concentrația de hemoglobină din sîngele circulant, nu există manifestări de insuficiență cardiorespiratorie decît la efort (asociate cu astenie, amețeli, cefalee).

În unele cazuri s-a descris întîrziere mentală ; nu există în prezent evidențe clare că aceasta s-ar datora methemoglobinemiei.

*Diagnosticul diferențial* se face cu :

- boli cardiace congenitale cianogene (cu shunt dreapta-stînga) ;
- bolile respiratorii cronice care conduc la insuficiență respiratorie cronică ;

- poliglobulia ;
- intoxicația cu CO ;
- methemoglobinemiile dobîndite (vezi mai sus).

Caracterul familial, instalarea precoce a cianozei, toleranța clinică bună, absența anamnezei de intoxicație, a semnelor clinice cardiace și respiratorii specifice permite diagnosticul corect.

*Tratamentul* constă în :

- administrarea orală de acid ascorbic 200—500 mg/zi, divizat în mai multe prize, care reduce progresiv nivelul methemoglobinei pînă la aproximativ 10% din cantitatea totală de hemoglobină, îndepărtînd cianoza pe durata terapiei ;
- administrarea de albastru de metilen* i.v. în doze de 1—2 mg/kg, care îndepărtează prompt cianoza și reduce spectacular nivelul methemoglobinei. Efectul poate fi ulterior menținut prin administrarea *per os* de albastru de metilen 3—5 mg/kg.

2. **Methemoglobinemia ereditară cu transmisie autosomal dominantă** (asociată cu hemoglobine anormale, sindromul HbM).

Este datorată prezenței HbM, care — ca efect al unei mutații genice interesînd gena structurală — prezintă substituția unor resturi anormale de aminoacizi în lanțul globinic. Substituția se produce în porțiunea apropiată de grupul prostetic hem, alterîndu-i astfel proprietățile. Cianoza se explică prin stabilitatea anormală a hemoglobinei M care se formează în organism prin procesele normale.

Față de methemoglobina „normală" (produsă prin oxidarea HbA), hemoglobina M are anumite proprietăți diferențiale :

- proprietăți spectrale anormale (tabelul 3.83) ;

*Tabelul 3.83*

**Unele proprietăți chimice și spectrale ale hemoglobinelor M**

| *Tipul de hemoglobină* | *Lanțul globinic anormal* | *Maximul spectral de absorbție în lumina normală al methemoglobinei (nm)* | *Spectrul de absorbție al derivaților cian-methemoglobină* |
|---|---|---|---|
| Hb A normală | — | 502 și 632 | Normal |
| Hemoglobinele M | | | |
| Hb M Boston | α | 495 și 602 | Anormal |
| Hb M Saskatoon | β | 492 și 602 | Normal |
| Hb M Milwaukee 1 | β | 500 și 622 | Nornal |
| Hb M Milwaukee 2 | ?β | 490 și 588 | Normal |
| Hb M Iwate | α | 485 și 590 | Anormal |

---

* Este eficace terapeutic, fiind redus la leucoderivat de către glutation și NADPH-diaforaza (diaforaza II) și reducînd la rîndul său methemoglobina în hemoglobină (vezi și fig. 3.83).

- răspuns diferit la tratamentul cu cianuri ;
- răspuns variabil al cianozei (adesea nul) la administrarea de acid ascorbic și albastru de metilen.

Hemoglobinele M se pot evidenția prin electroforeza în gel de amidon a hemoglobinei, după oxidarea întregii cantități de hemoglobină din proba de sînge cu fericianură de K. Se cunosc pînă în prezent 5 tipuri de HbM, prezentate în tabelul 3.83.

*Clinic,* cantitatea de methemoglobină în această formă nu depășește 25% din hemoglobina totală ; cianoza — deși prezentă de la vîrsta de sugar și persistentă — nu se asociază cu alte manifestări patologice. Poate exista, uneori, policitemie compensatorie.

*Tratamentul* este necesar ; de notat că unii bolnavi nu răspund la administrarea de acid ascorbic sau albastru de metilen (cei cu $HbM_B$ și $HbM_{M/L}$).

### 3.14.4. METHEMOGLOBINEMIILE CÎȘTIGATE

Sînt mai frecvente în practica pediatrică. Așa cum s-a arătat mai sus sînt rezultatul producerii anormale de methemoglobină, ca urmare a oxidării hemoglobinei sub acțiunea unor substanțe medicamentoase sau toxice exogene.

*Manifestările clinice* sînt severe și sînt în raport cu concentrația methemoglobinei (în raport cu cantitatea totală de hemoglobină din organism) :

- la concentrații între 10—30%, cianoza este bine tolerată ;
- între 30—40% apar manifestări hipoxice (astenie, cefalee, somnolență, polipnee, tahicardie) ;
- peste 50% există riscul accidentelor hemolitice, care — în caz că hemoliza intravasculară a fost brutală — se pot complica prin insuficiență renală acută, datorită precipitării hemoglobinei în tubii renali ;
- la valori de peste 60—70% este angajat prognosticul vital, fiind prezente manifestări severe : depresiune respiratorie, colaps, obnubilare și apoi comă, convulsii.

*Tratamentul* este în funcție și de gravitatea intoxicației și constă în :

- îndepărtarea contactului cu toxicul ;
- folosirea medicației reducătoare (albastru de metilen* i.v., acid ascorbic în doze mari i.v., helthion) ;
- exsanguinotransfuzie, dializă peritoneală sau hemodializă în cazurile severe ;

— tratamentul sindroamelor fiziopatologice majore (insuficiența respiratorie acută, insuficiența circulatorie acută, starea comatoasă, convulsiile, insuficiența renală acută etc.).

---

* Administrarea sa este contraindicată în deficitul de $G_6PD$, risc de hemoliză !

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BRUCKNER I. (sub redacție) — „Medicina internă" vol. 2, capitolul „Methemoglobinemia și sulfhemoglobinemia" de R. Geib, pp. 465—467, Ed. medicală, București, 1980.
2. MOGOȘ GH. — „Intoxicațiile acute. Diagnostic-tratament", capitolul 11, paragraful „Methemoglobinemia acută toxică", pp. 229—232, Ed. medicală, București, 1981.
3. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Curs de pediatrie. Boli de metabolism", pp. 385—390. Litografia IMF, București, 1982.
4. VAUGHAN V. C., MC KAY R. J., BEHRMAN R. E. (sub redacția) — "Nelson Textbook of Pediatrics", ediția a 11-a capitolul 8—49, "Hereditary methemoglobinemias", pp. 579—580, W. B. Saunders & Co., Philadelphia—Toronto—London, 1979.

## 3.15. HEMOCROMATOZA PRIMITIVĂ

Este o afecțiune relativ rară, cu caracter familial și mecanism genetic de producere.

### 3.15.1. DATE ETIOPATOGENICE

Transmisia genetică — încă incomplet precizată — pare să fie autosomal dominantă cu expresivitate neregulată sau de un tip particular denumit „intermediar", numai homozigoții avînd tabloul major al bolii.

În hemocromatoza primară există o perturbare a metabolismului fierului, cauza — perturbarea metabolică inițială — nefiind încă cunoscută. Modificările metabolismului Fe din această boală sînt :

- absorbție crescută a fierului în tractul gastrointestinal, mecanismul intim nefind precizat ;
- sideremie (Fe plasmatic) crescută ; grad înalt de saturație a proteinei plasmatice transportoare pentru Fe (siderofilina) ;
- depozite tisulare crescute de Fe (sub formă de granule de hemosiderină* la nivelul pielii, ficatului, cordului, pancreasului, suprarenalelor, gonadelor și rinichilor ; semnele clinice ale bolii sînt legate de leziunile structurale și tulburările funcționale produse de tezaurizarea tisulară crescută de Fe) ;
- cantitatea totală de fier din organism crescută.

Boala se manifestă la vîrsta de adult ; copiii homozigoți — deși prezintă stigmatele biochimice ale bolii — sînt asimptomatici.

Pentru pediatru importantă este depistarea precoce, pentru a preveni constituirea depozitelor de hemosiderină crescută.

### 3.15.2. TABLOU CLINIC

Manifestările sînt prezente la adult :

- hiperpigmentare tegumentară (colorație brună-cenușie, „ardezia") și a mucoaselor, apărînd — de obicei — după vîrsta de 15—20 de ani) ;

---

* Complex format din hidroxid de Fe și proteină.

- hepatomegalie, depistată în jurul vîrstei de 20 de ani și evoluînd către ciroză hepatică ;
- diabet zaharat insulinopriv, apărînd mai tardiv ;
- atingeri endocriniene (îndeosebi insuficiență gonadală), cardiace (fenomene de insuficiență miocardică ± tulburări de ritm și conducere asociate), osteoarticulare.

### 3.15.3. TABLOU BIOCHIMIC

De notat că majoritatea datelor biochimice sînt puțin specifice, ele putînd fi normale cînd depozitele excesive viscerale de Fe sînt deja constituite. Se notează :

- hipersideremie (valori de aproximativ 200 μg/100 ml ; hipersideremia este prezentă constant la adulții homozigoți asimptomatici sau simptomatici, dar poate fi absentă la copil) ;
- creșterea coeficientului de saturație a transferinei plasmatice (valori de aproximativ 1 !), aspect mai caracteristic care poate fi întîlnit și cînd Fe seric are valori normale sau scăzute ;
- creșterea sideremiei după injectarea de desferioxamină „B" ;
- Evidențierea depozitării excesive de Fe la nivel visceral, care constituie elementul cel mai caracteristic. În practică se realizează prin demonstrarea depozitării crescute în mucoasa jejunală pe preparatele obținute prin biopsie intestinală sau în ficat (evidențierea depunerii tisulare crescute de Fe prin colorații specifice, determinarea prin metode histochimice a conținutului visceral de fier).

### 3.15.4. DIAGNOSTIC

1) *Diagnosticul pozitiv*

La copil, diagnosticul de hemocromatoză se face fie în cadrul unei anchete familiale, pentru depistarea homozigoților, fie — mai rar — pornind de la valorile crescute ale sideremiei.

Ele se bazează în special pe determinarea depozitării crescute de Fe în țesuturi (PBH).

2) *Diagnosticul diferențial* impune deosebirea altor cauze de hemocromatoze generalizate la copil (hemosideroze secundare) și a altor cauze de hipersideremii (tabelul 3.84 și fig. 3.84, 3.85, 3.86, 3.87, 3.88, 3.89, 3.90, 3.91, 3.92).

### 3.15.5. TRATAMENT

Tratamentul constă în :

- depistare precoce ;
- sîngerări repetate*.

---

* Tratamentul cu chelatori de Fe pare să aibă rezultate mai puțin bune decît în hemosiderozele secundare.

*Tabelul 3.84*

**Hemocromatoze generalizate secundare**
(hemosideroze secundare)

---

1. Hemopatiile ce necesită transfuzii repetate, în special acelea în care există o tulburare de încorporare a Fe în eritrocite:
   - thalasemiile majore (fig. 3.84; 3.85; 3.86; 3.87);
   - anemiile sideroblastice refractare (primare și secundare);
   - eritroblastopeniile congenitale;
   - anemiile hipoplastice (fig. 3.88; 3.89);
   - pancitopenii cu măduvă osoasă hipoplazică (fig. 3.90 și 3.91);
   - alte cauze de hemoliză periferică crescută (hemocromatoza se instalează mai rar) (fig. 3.92).
2. Aportul parenteral de Fe crescut

*Cauze de hipersideremie*

a) Hepatopatii acute și cronice (hepatită neonatală, ciroză hepatică)
b) Anemii aplastice
c) Anemii pernicioase
d) Anemiile sideroacrestice
e) Anemiile hemolitice acute și cronice
f) În primele faze după hemoragii*
g) Aport dietetic crescut; intoxicația cu Fe; aport parenteral crescut de Fe
h) Sindromul Shahidi, Nathan, Diamond**
i) Hemocromatoza primară

---

* Se datorește mobilizării crescute a Fe din depozite, în vederea compensării hemoragiei.

** Tulburare de transfer a fierului de la transferină la eritroblaști (capacitatea de transport a transferinei este normală).

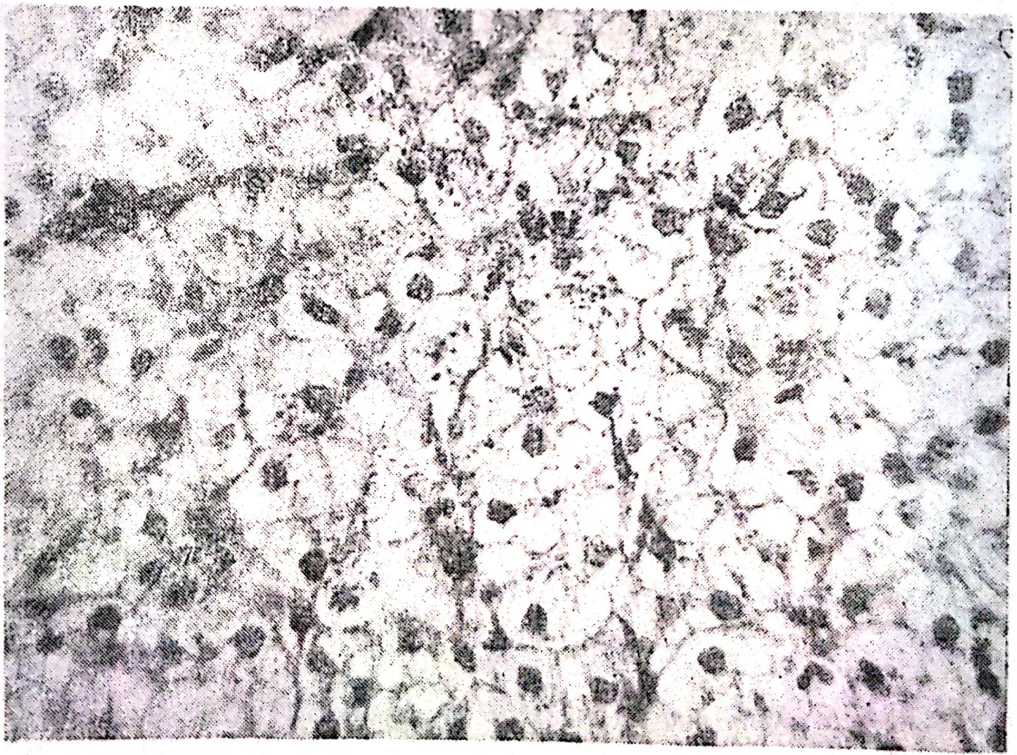


*Fig. 3.84.* Hepatocite încărcate cu pigment feric; alterări celulare nucleo-citoplasmatice (cariopicnoză, degenerescență vacuolară; celulele Kupffer nu sînt încărcate cu pigment) (Col. HE, Ob 40, Oc 10).

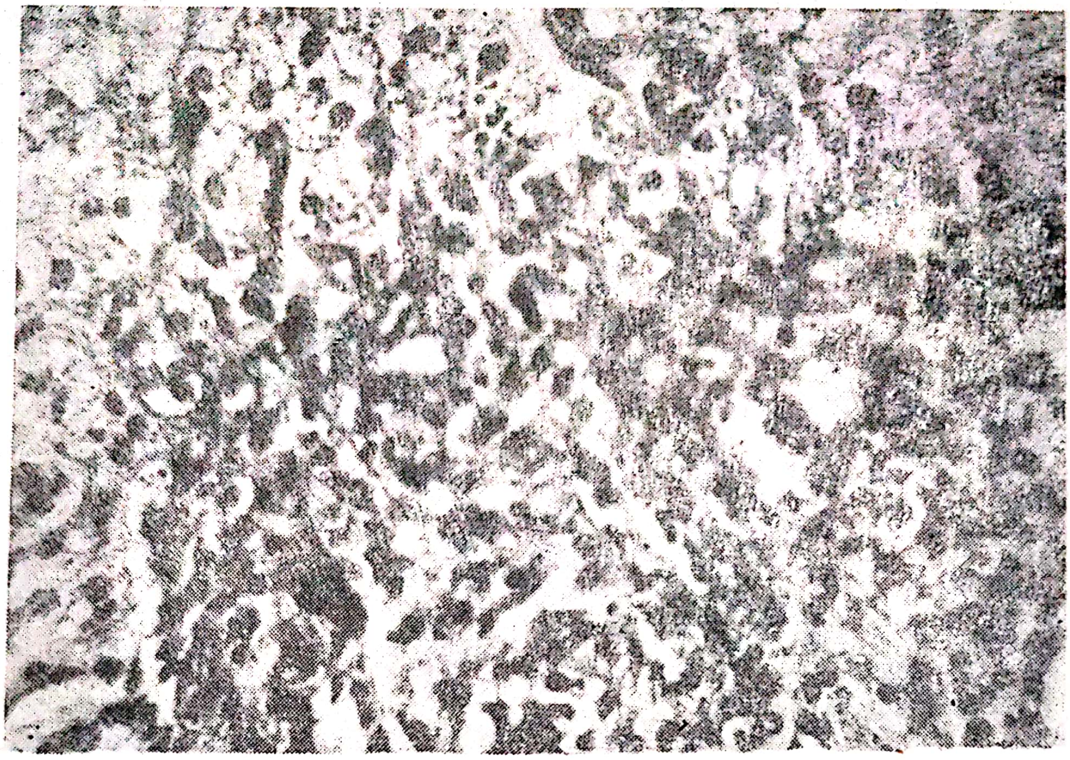


*Fig. 3.85.* Spațiul port mult lărgit prin accentuată proliferare conjunctivă fibrocelulară și moderată infiltrație cu limfocite ; la periferia lobulului hepatic celulele parenhimatoase sînt încărcate cu pigment feric ; acesta lipsește la nivelul țesutului conjunctiv periportal (Col. HE, Ob 20, Oc 10).

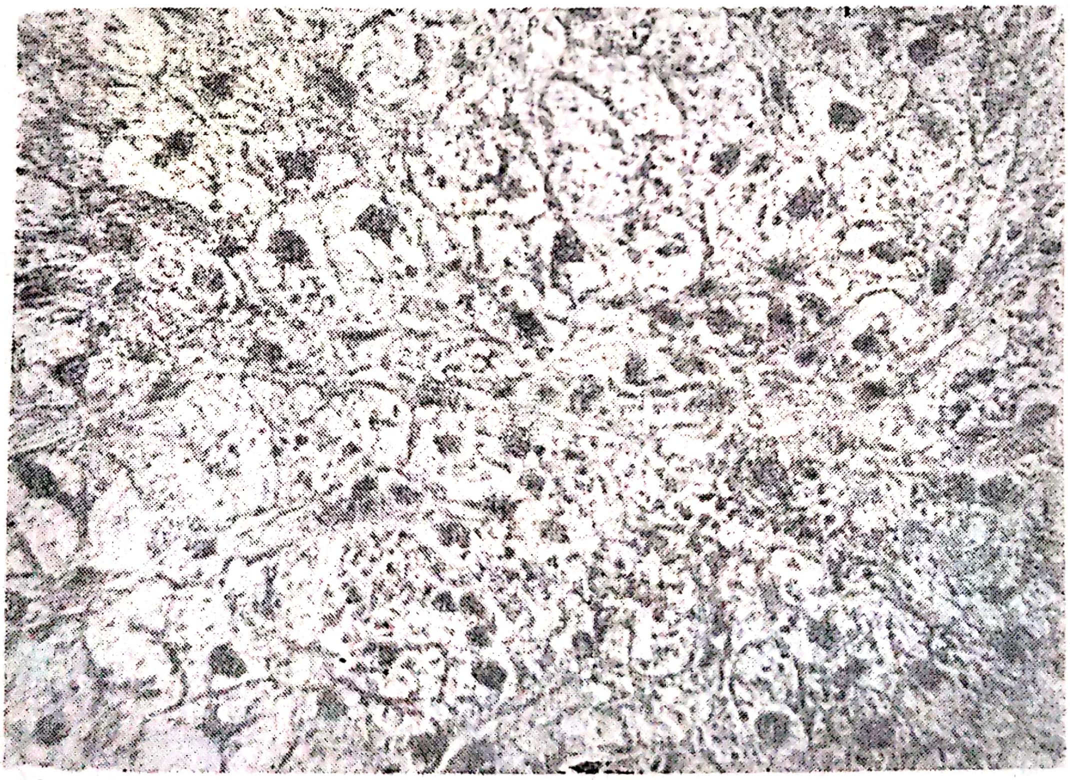


*Fig. 3.86.* Alterări hepatocelulare accentuate (anisocarie, anisocariocromie, carioliză, inegală răspîndire a nucleilor hepatici, intumescență clară și degenerare vacuolară în citoplasmă). Proliferare conjunctivă peri- și interlobulară. Încărcare difuză cu pigment feric în celulele hepatice (Col. HE, Ob 40, Oc 10).

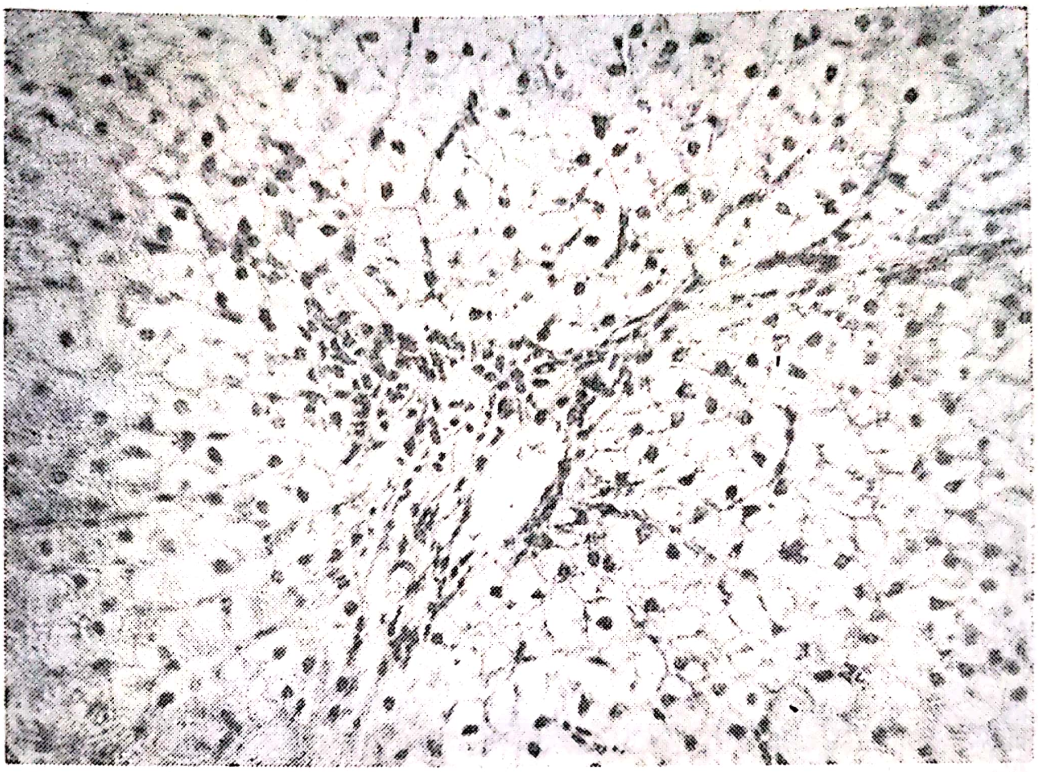


*Fig. 3.87.* Spațiul port cu hiperplazie fibrocitară și ușoară infiltrare limfoidă ; pornesc radiar fine expansiuni fibrocitocolagene cu orientare intratrabeculară. Asociat, leziuni celulare reversibile (degenerescență hidropică), depunerea de pigment feric intracelular este foarte discretă (Col. HE, Ob, 40, Oc. 10).

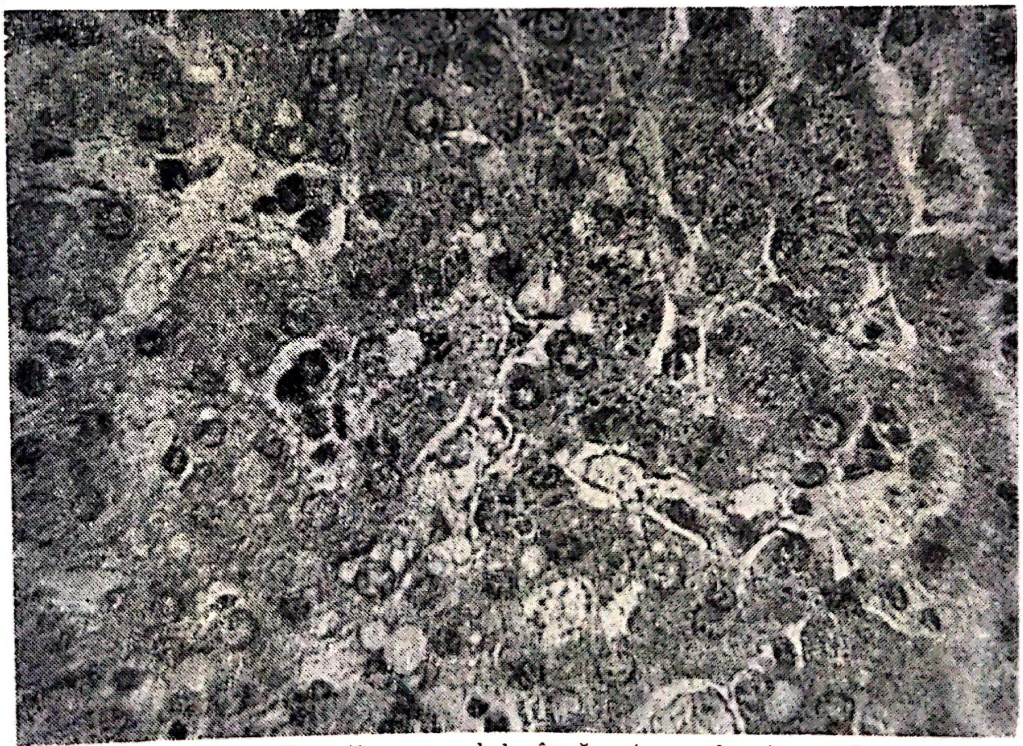


*Fig. 3.88.* Cordoane hepatice cu celule încărcate moderat cu pigment feric. Celulele supraîncărcate cu grăsimi. Proliferare kupfferiană (Col. HE, Ob. 40, Oc 10).

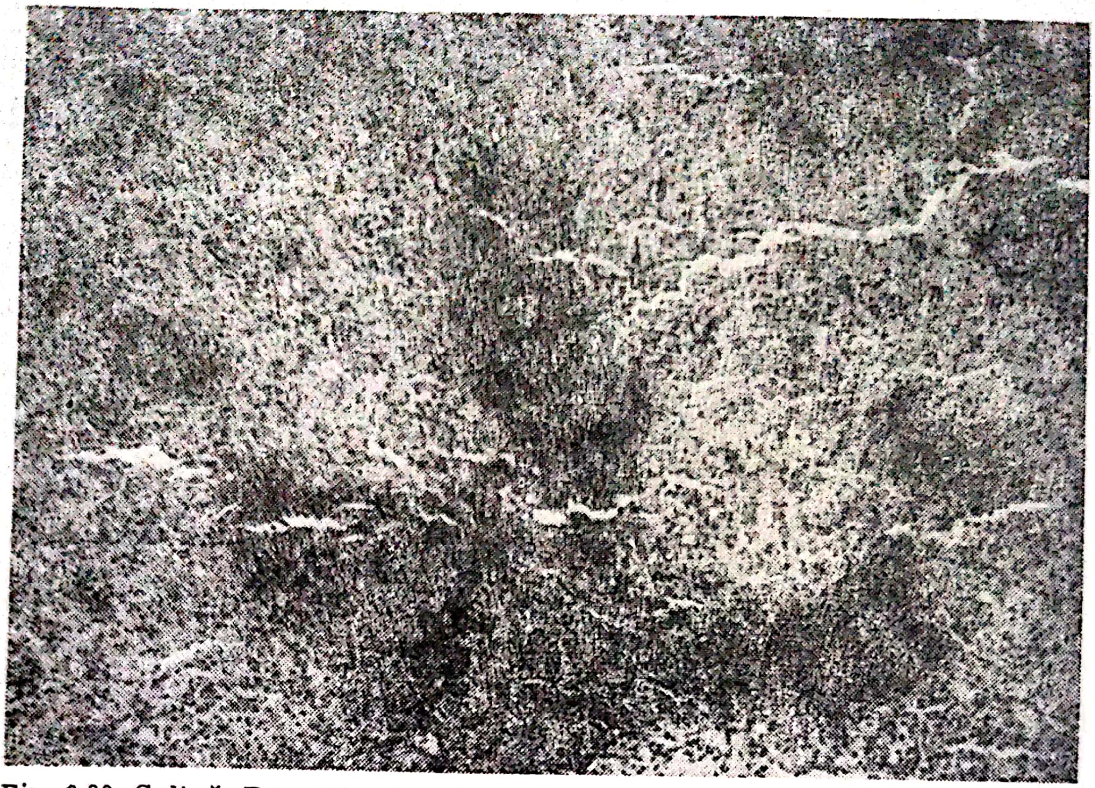


*Fig. 3.89.* Splină. Depozite abundente de pigment feric în țesutul conjunctiv din peretele vaselor sau din septurile conjunctive ; foliculi limfatici rarefiați (Col. HE, Ob 20, Oc 7).

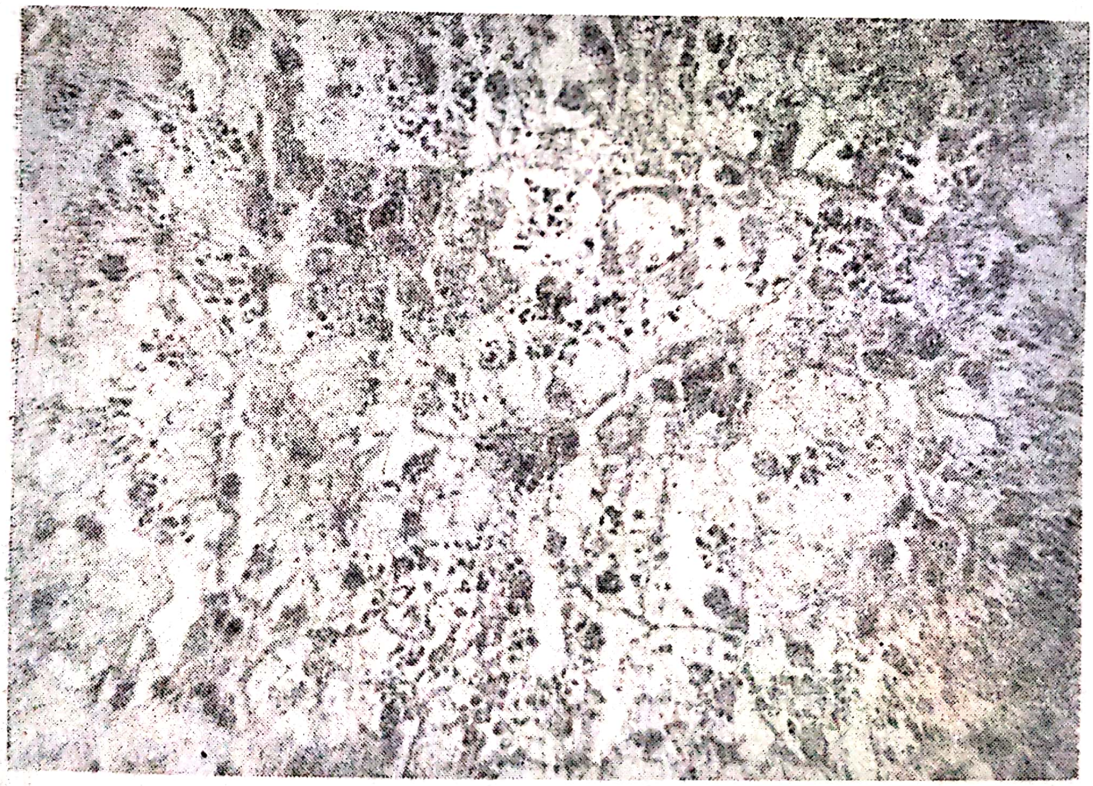


*Fig. 3.90.* Leziuni hepatocelulare deosebit de marcate ; degenerescență granulo-vacuolară difuză, intensă anisocarie, cariopicnoză și distrugeri nucleare. Supraîncărcare pigmentară ferică difuz răspîndită. Insule de regenerare celulară (grupe de celule tinere, fără pigment) (Col. HE, Ob 20, Oc 10).

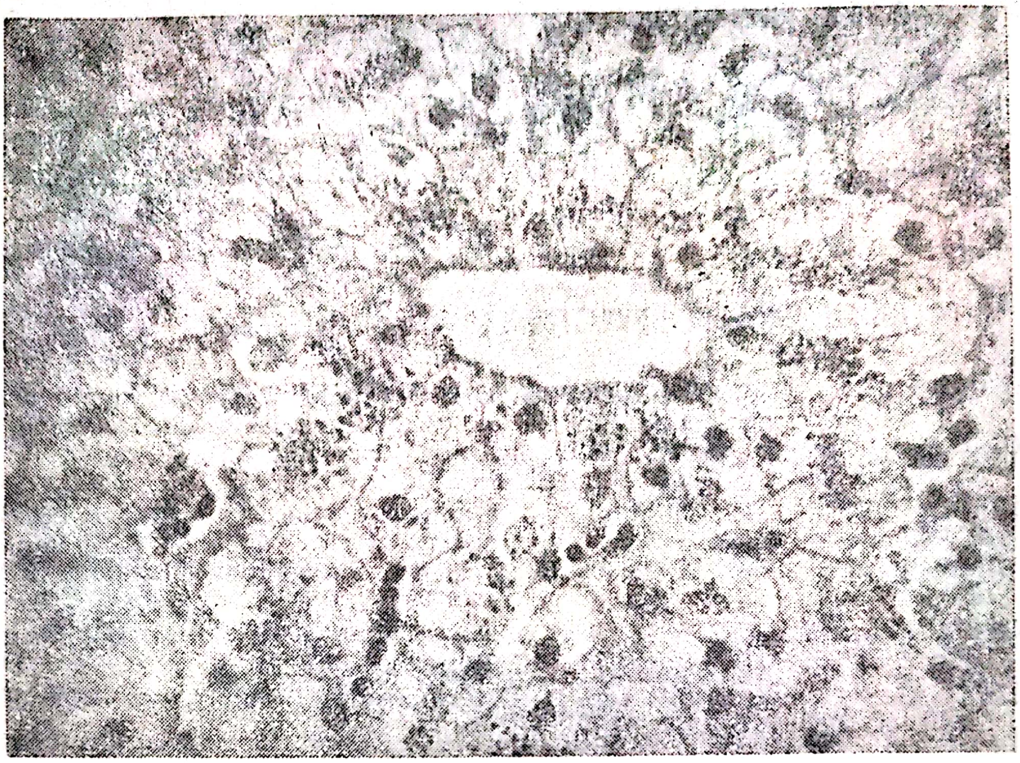


*Fig. 3.91.* Venulă centrolobulară înconjurată de hepatocite încărcate cu pigment. În capilarele sinusoidale se observă prezența normoblaștilor în număr apreciabil (Col. HE, Ob 40, Oc 10).

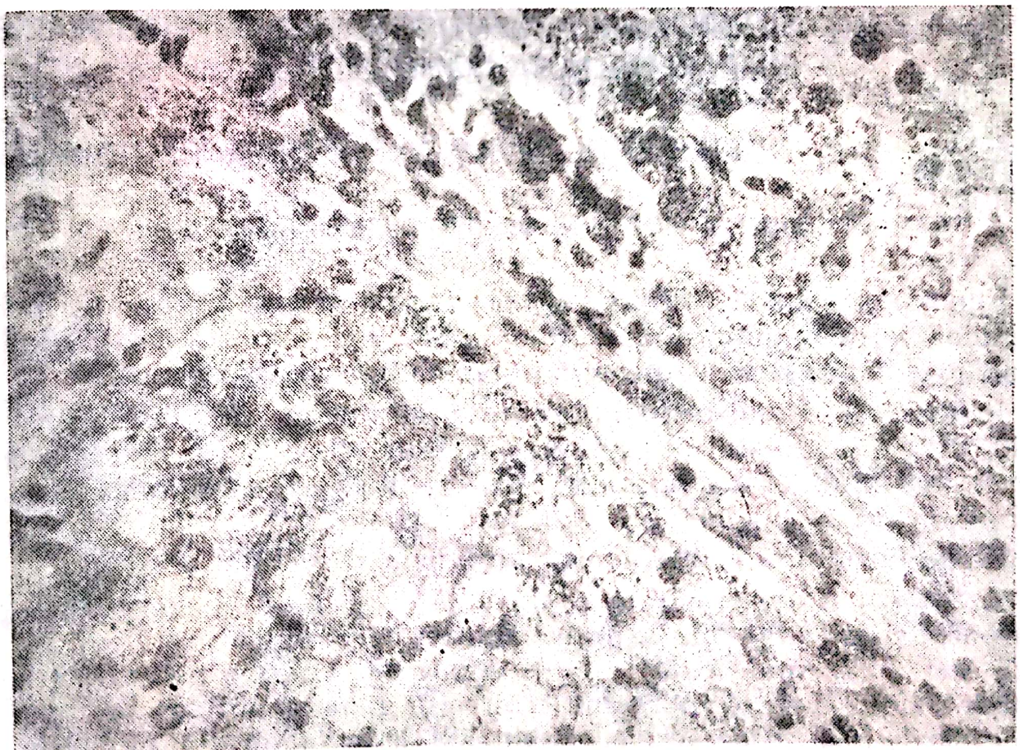


*Fig. 3.92.* Sept conjunctiv interlobular alcătuit din proliferarea țesutului conjunctiv infiltrat cu rare limfocite. Celulele hepatice de la periferia lobului sînt supraîncărcate cu pigment feric, acesta lipsind la nivelul septului (Col. HE, Ob 40, Oc 10).

### 3.15.6. PROGNOSTIC

Prognosticul bolii, altădată infaust, este în prezent ameliorat, depistarea precoce asociată creșterii eliminărilor de fier putînd împiedica evoluția spre ciroză, diabet zaharat, manifestări endocrine și crescînd speranța de viață.

### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BRAINERD H., SHELDON MARGEN, CHATTON M. J. — „Elemente practice de diagnostic și tratament“, pp. 597 și 1 073, Editura medicală, București, 1967.
2. BULIGESCU L. și colab. — „Bolile ficatului, pancreasului și căilor biliare“, vol. II, cap. 14, p. 901—918, Ed. Medicală, București, 1981.
3. CHISOLM JR. J. J. — Capitolul 8.50. "Hemochromatosis" în "Nelson Textbook of Pediatrics", ediția a 11-a, sub redacția V. C. Vaughan, R. J. Mc Kay, R. Behrman, p. 580, W. B. Saunders & Co., Philadelphia—London—Toronto, 1979.
4. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Curs de pediatrie. Boli de metabolism“, p. 391—394, Litografia IMF, București, 1982.
5. VÎLCU AL. — „Eritrocitul“, cap. 6 : „Metabolismul fierului“, pp. 327—367, Ed. medicală, București, 1977.

# 3.16. TULBURĂRI EREDITARE DE HORMONOSINTEZĂ

## 3.16.1. SINDROAME ADRENOGENITALE CU HIPERPLAZIE SUPRARENALIANĂ CONGENITALĂ (vezi cap. 2.7)

## 3.16.2. TULBURĂRI DE HORMONOSINTEZĂ TIROIDIANĂ

### 3.16.2.1. SINTEZA HORMONILOR TIROIDIENI

Funcția principală a tiroidei o reprezintă sinteza și secreția hormonilor tiroidieni, formele majore ale acestora fiind reprezentate de tiroxină ($T_4$, tetraiodotironină) și triiodotironina ($T_3$), aminoacizi halogenați.

Iodul este esențial pentru biosinteza hormonilor tiroidieni ; necesarul zilnic estimat al acestui oligomineral este de 40—100 μg și este asigurat de cele mai multe diete normale. Indiferent de forma chimică de administrare, $I_2$ ajunge la glanda tiroidă ca ioduri.

**Etape în biosinteza hormonilor tiroidieni și secreția acestora.**

1. *Iodocaptarea.* Tiroida este capabilă de a capta $I_2$ anorganic, de a-l transporta și concentra[*] în vederea sintezei hormonilor tiroidieni. Această etapă este realizată de enzima *$I_2$ — permeaza ;* energia necesară transferului și concentrării $I_2$ anorganic la nivelul glandei tiroide este furnizată de legăturile fosfat macroergice, depinzînd de metabolismul oxidativ local. Iodocaptarea este controlată de hormonul tireotrop (TSH, tireotropina).

---

[*] Tiroida are capacitatea de a concentra $I_2$ anorganic de cel puțin 20 de ori.

2. *Organificarea iodurilor.* Reprezintă o etapă care nu este încă elucidată complet și care apare a fi complexă :

- *Oxidarea iodurilor,* sub acțiunea sistemului enzimatic al *peroxidazelor tiroidiene* și în prezența $H_2O_2$, rezultat al metabolismului oxidativ local al glucozei.
- *Sintetizarea tireoproteinelor* din care cea mai importantă este *tireoglobulina* (globulină conținînd cca. 120 unități de tirozină, are o greutate moleculară M = 660 000 și este produsă de celulele epiteliului folicular).
- *Iodinarea tirozinei* în formarea monoiodotirozinei (MIT) și diiodotirozinei (DIT), precursorii hormonilor tiroidieni, care rămîn legate peptidic în molecula tireoglobulinei. Nu este clar în prezent în ce măsură procesul în organism este catalizat enzimatic ; *in vitro* procesul se produce și în absența unui sistem enzimatic.

3. *Cuplarea precursorilor hormonilor tiroidieni : MIT și DIT.* Prin legarea a 2 molecule DIT se produce o moleculă $T_4$, iar prin cuplarea unei molecule de DIT cu una de MIT se produce o moleculă $T_3$. Procesul constă într-o condensare oxidativă în cuprinsul tireoglobulinei și pare să fie catalizat de o enzimă — încă ipotetică — *enzima de cuplare.*

4. *Stocarea hormonilor tiroidieni la nivelul glandei tiroidiene.* Se face sub formă de tireoglobulină în lumenul (coloidul) folicular.

5. *Eliberarea $T_3$ și $T_4$ din tireoglobulină.* Se face prin activarea sistemelor enzimatice ale *proteazelor și peptidazelor tiroidiene.* Este o etapă controlată, de asemenea, de hormonul tireotrop. Sub raport histologic, procesul necesită pinocitoza coloidului folicular, prezent sub formă de granule la marginea apicală a celulelor foliculare și — apoi — fuzionarea acestor granule cu lizozomii în cuprinsul veziculei fago-lizozomale formate avînd loc eliberarea enzimatică a hormonilor tiroidieni din tireoglobulină. Aceștia trec în circulație.

Biosinteza și secreția hormonilor tiroidieni este prezentată schematic în fig. 3.93.

*Circulația sanguină a hormonilor tiroidieni.* Concentrația plasmatică a $T_3$ este mai mică în mod normal decît cea a $T_4$ (tabelul 3.85). Hormonii eliberați circulă în sînge legați de proteine transportoare :

- TBG *(thyroxine-binding globulin)*
- TBPA *(thyroxine-binding prealbumine)*
- Albumine.

Capacitatea de legare este diferită pentru diversii hormoni tiroidieni :

- $T_4$ circulă legată ferm de TBG, și — în ordine descrescîndă — de TBPA și albumine ;
- $T_3$ este legată mai puțin ferm — de TBG și deloc de TBPA.

TBG leagă cca. 70% $T_4$ și 50% $T_3$.

Concentrația și capacitatea de legare a TBG poate fi modificată în diverse situații fiziologice și patologice :

- TBG are valori crescute și capacitate de legare crescută în : sarcină, perioada neonatală, cazul administrării de estrogeni (inclusiv anticoncepționale orale), porfiria acută intermitentă, cazul administrării de perfenazină ;
- TBG are valori și capacitate de legare scăzută în : administrarea de androgeni, steroizi anabolizanți, prednison, ca și în sindromul nefrotic, boli grave, *stress* chirurgical major.

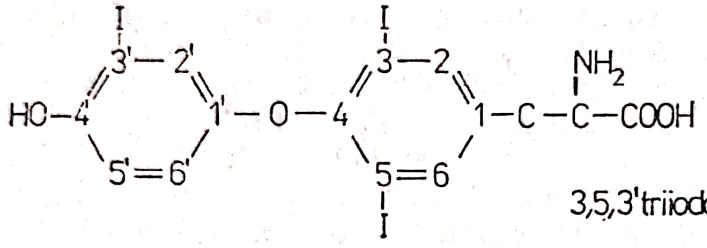
1.) CONCENTRAREA $I_2$ LA NIVELUL GLANDEI TIROIDE.
(interventia enzimei iod-permeaza ?)

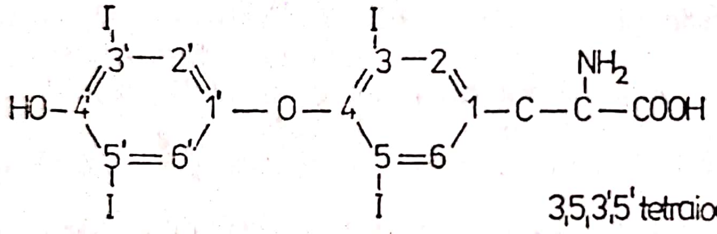
2.) OXIDAREA IODULUI LA O FORMA ACTIVA (I) SUB ACTIUNEA IOD-PEROXIDAZEI.

3.) ORGANIFICAREA IODULUI: IODINAREA RESTURILOR TIROZIL DIN MOLECULA TIROGLOBULINEI (TBG) CU FORMAREA PRECURSORILOR INACTIVI, LEGATI DE MOLECULA TBG: MIT SI DIT (monoiodtirozina si diiodtirozina)

4.) REACTIA DE CUPLARE A PRECURSORILOR INACTIVI AI HORMONILOR TIROIDIENI (condensare oxidativa, ce pare sa fie catalizata tot de iod-peroxidaza*):
MIT + DIT = $T_3$ (triiodotironina)
DIT + DIT = $T_4$ (tetraiodotironina, tiroxina)

5.) ELIBERAREA HORMONILOR ACTIVI DIN COLOIDUL FOLICULAR-$T_3$ si $T_4$-ÎN SÎNGE SUB ACTIUNEA PEPTIDAZELOR TIROIDIENE:


3,5,3'triiodotironina ($T_3$)


3,5,3',5' tetraiodotironina ($T_4$, TIROXINA)

---

* enzima de condensare este încă ipotetica.

*Fig. 3.93.* Etape în biosinteza hormonilor tiroidieni.

*Tabelul 3.85*

**Concentrațiile plasmatice ale $T_3$ și $T_4$**

| *VÎRSTA* / *HORMONUL* | *NOU-NĂSCUT (sînge din cordonul ombilical)* | *3—5 zile* | *2 săpt.—3 luni* | *3—22 luni* | *2—6 ani* | *7—11 ani* | *12—16 ani* | *Adulți* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $T_4$(μg/dl) | 12<br>(6—17) | 15<br>(9—20) | 11<br>(7—15) | 10<br>(6,4—14,5) | 8,8<br>(6,2—12,3) | 7,8<br>(5,4—10,2) | 7,4<br>(5—11) | 4,66<br>—<br>11,65 |
| $T_3$ (ng/dl) | 50<br>(10—90) | 130<br>(50—210) | 160<br>(160—240) | 168<br>←→<br>(105—269) | | 150<br>(94—241) | 133<br>(83—213) | 84,5<br>—<br>169 |

Hormonii tiroidieni sînt eliberaţi de pe proteinele transportoare la nivelul ţesuturilor periferice unde îşi exercită efectele metabolice specifice.

*Soarta hormonilor tiroidieni eliberaţi la nivelul ţesuturilor periferice.* $T_4$ acţionează ca atare, dar o parte suferă un proces de deiodinare*, transformîndu-se în $T_3$. Procesul este catalizat de iodotirozin-dehalogenazele tisulare. $T_3$ este hormonul predominant local.

Hormonii liberi pătrund în celulă prin membrana celulară, fixîndu-se la receptori specifici pentru $T_3$ şi $T_4$ la nivelul citosolului de unde sînt transportaţi la nivelul mitocondriilor (activează enzimele oxidative) şi nucleului (activează transcripţia ADN şi sinteza proteinelor tisulare), unde îşi exercită efectele metabolice specifice.

**Efectele metabolice ale hormonilor tiroidieni la nivelul ţesuturilor periferice:**

- creşterea consumului tisular de oxigen ;
- stimulează biosinteza proteinelor ;
- afectează metabolismul hidrocarbonatelor, lipidelor şi vitaminelor ;
- stimulează metabolismul energetic al ţesuturilor periferice ;
- influenţează procesele normale de creştere şi diferenţiere (accelerînd creşterea şi maturizarea).

*Reglarea biosintezei hormonilor tiroidieni.* Există următoarele efecte reglatorii centrale :

*Hormonul tireotrop ; TSH.* TSH este o glicoproteină produsă şi secretată de celulele bazofile din hipofiza anterioară. La nivelul glandei tiroide, TSH are următoarele efecte :

- hipertrofia şi hiperplazia glandei ;
- accelerarea metabolismului intermediar tiroidian, furnizînd energia necesară proceselor biosintetice ;
- accelerează sinteza acizilor nucleici şi a proteinelor tiroidiene (inclusiv a tireoglobulinei) ;
- stimulează sinteza hormonilor tiroidieni ;
- stimulează secreţia hormonilor tiroidieni.

Acest ultim proces este realizat prin sistemul $AMP_c$, consecutiv activării adenilciclazei glandulare.

*Thyrotropin releasing factor**, TRF, TRH.* Este un tripeptid sintetizat în nucleul ventromedial al hipotalamusului şi secretat în hipofiza anterioară (proces de neurosecreţie, transportul la hipofiza anterioară este mediat de sistemul venos portal hipotalamo-hipofizar).

La nivelul hipofizei anterioare determină eliberarea tireotropinei.

Producerea şi sinteza TRF este reglată prin mecanism feed-back de nivelul hormonilor tiroidieni liberi ($T_3$ şi $T_4$) prezenţi în plasmă, care acţionează asupra unor receptori specifici hipotalamici.

În acest fel, biosinteza hormonilor tiroidieni este integrată necesităţilor metabolice ale periferiei.

---

* De notat că un proces similar de deiodinare se produce şi asupra $T_4$ şi $T_3$ prezente — libere — în coloidul folicular sub acţiunea dehalogenazei tiroidiene. $I_2$ astfel eliberat nu părăseşte glanda, fiind refolosit în biosinteza hormonală.

** În terminologia românească : factorul hipotalamic de eliberare a hormonului tireotrop.

Cînd producţia de hormoni tiroidieni scade, nivelul TRF şi TSH creşte şi — în caz contrar — nivelele plasmatice ale acestora scad. Excesul de TRS şi/sau TSH se manifestă prin :

- hipertrofia şi hiperplazia celulelor tiroidiene ;
- creşterea iodocaptării tiroidiene ;
- biosinteză crescută a hormonilor tiroidieni ;
- eliberare crescută din glanda tiroidă a hormonilor tiroidieni.

*Transferul transplacentar al hormonilor tiroidieni.* Este minim, menţinerea stării metabolice normale la făt fiind realizată în principal prin secreţia proprie de $T_4$ şi $T_3$. Din acest motiv nou-născuţii atireotici sau cu deficite ereditare de biosinteză a hormonilor tiroidieni prezintă — în mare majoritate încă de la naştere — semne de hipotiroidism.

### 3.16.2.2. EXPLORAREA FUNCŢIEI TIROIDIENE

Pentru diagnosticarea deficitelor de biosinteză tiroidiană se folosesc următoarele teste paraclinice (tabelul 3.86).

*Tabelul 3.86*

**Explorarea tiroidei (date normale)**

- $\left.\begin{array}{l} T_4 \\ T_3 \end{array}\right\}$ Dozarea hormonilor tiroidieni circulanţi (vezi tabelul 3.85)
- PBI (iodul legat proteic) : valori normale 4—8 μg/dl
  Este un test nespecific, poate fi modificat de utilizarea multor compuşi medicamentoşi conţinînd $I_2$ (ex. substanţele de contrast conţinînd acid iodfenoxic).
- Concentraţia proteinei transportoare specifice pentru tiroxină (TBG, *thyroxine — binging globuline*) în ser. Nu se practică în cursul explorărilor curente.
- Concentraţia serică a tireotropinei (TSH).
  Valori normale < 10 μu/ml.
  Valori > 20 μu/ml inidcă hipotiroidismul.
- Testul cu TRH *(thyrotropin-releasing hormone)*
  La individul normal, administrarea i.v. de TRH (3—4 μg/kg) creşte nivelul TSH la valori de vîrf de 10—30 μu/ml. Este utilizat pentru diferenţierea hipotiroidismului secundar de origine hipofizară de cel de origine hipotalamică : un răspuns normal la TRH localizează deficitul la nivelul hipotalamusului.
- Studii radioizotopice *in vivo.*
- Scintigrafia tiroidiană cu techneţiu radioactiv 99 M pentru diagnosticarea aplaziei congenitale a tiroidei sau tiroidei ectopice.
  Metodele radioizotopice folosind $I_2$ radioactiv sînt limitate pentru studiile de kinetică a metabolismului $I_2$ sau în ceea ce priveşte cinetica hormonilor tiroidieni şi, a precursorilor acestora (se execută în laboratoare de strictă specialitate).

*Dozarea prin metodă radioimunologică a valorilor $T_3$ şi $T_4$ : $T_3$RIA şi $T_4$RIA**. Valorile normale pentru $T_4$RIA, în funcţie de vîrstă, sînt cuprinse între 5,5 şi 14 μg/dl.

Valorile normale pentru $T_3$RIA sînt :

- în sîngele din cordonul ombilical <50 ng/dl ;
- în primele 24 de ore de viaţă extrauterină : 400 ng/dl ;
- după 3 zile sînt similare cu acelea de la copilul mare şi adult : 100—170 ng/dl.

---

* RIA = *radio-imuno-assay* (metodă radioimunologică).

În tulburarea sintezei hormonilor tiroidieni, valorile $T_3$ și $T_4$ în plasmă sînt scăzute.

*Dozarea prin metodă radioimunologică a valorilor plasmatice ale TSH.* Constituie una din cele mai sensibile metode pentru diagnosticarea hipotiroidismului „primar" (prin nedezvoltarea sau absența congenitală a glandei tiroide, ca și prin deficite ereditare de biosinteză tiroidiană).

Valorile normale sînt $< 10$ μu/ml.

La valori între 10—20 μu/ml este vorba de o scădere a rezervei funcționale tiroidiene. Valori de peste 20 μu/ml sînt indicative pentru hipotiroidismul „primar".

Dozarea prin metode radioimunologice a $T_3$, $T_4$ și TSH intră în cadrul *screening*-ului neonatal pentru hipotiroidism (vezi capitolul consacrat *screening*-ului în bolile congenitale de metabolism).

În cazul că se ridică problema unui hipotiroidism prin deficite de biosinteză ale hormonilor tiroidieni sînt indicate *explorări diferențiale*, care se practică în clinicile și institutele de profil, și anume :

*Testul de iodocaptare.* Studiile cu izotopi radioactivi ($I_2$ radioactiv) *in vivo* permite examinarea mecanismelor de iodocaptare și concentrare a $I_2$ la nivelul glandei tiroide. Examenul cu $I_2$ radioactiv, care are un timp de înjumătățire considerabil, este însă limitat la sugar și copil, datorită riscului de iradiere*.

*Testul de „golire" (discharge) a $I_2$ din glanda tiroidă cu perclorat.* Este modificat („golire" accentuată a glandei de izotopul radioactiv administrat) în deficitele de concentrare a $I_2$ la nivelul glandei tiroide.

*Studii kinetice.* Privesc încorporarea, concentrarea, organificarea și eliberarea compușilor hormonali din țesutul tiroidian.

*Examenul cromatografic.* Este util pentru diferențierea compușilor iodați — normali sau anormali — secretați de glanda tiroidă și prezenți în plasmă.

*Studii histologice și histochimice pe țesutul tiroidian prelevat prin biopsie.* Aduce argumente hotărîtoare pentru diagnosticul deficitelor hormonale cunoscute în prezent.

Tabelul 3.86 sintetizează datele normale privind explorarea funcției tiroidei.

## 3.16.2.3. HIPOTIROIDISMUL

### 3.16.2.3.1. DEFINIȚIE ȘI TABLOU CLINIC

Producerea deficitară a hormonilor tiroidieni este definită ca hipotiroidism. Prezența manifestărilor de hipotiroidism — în cazul agenezei, disgeneziei de țesut tiroidian și deficitului de biosinteză a hormonilor tiroidieni — este notată încă de la naștere fiind denumită ca hipotiroidism congenital.

Hipotiroidismul congenital este însă rareori recunoscut în practică de la naștere, manifestările fiind nespecifice.

---

* Scintigrafia cu technețiu radioactiv permite diagnosticarea absenței congenitale a țesutului tiroidian, a gușii plonjante și țesutului tiroidian ectopic, cu risc de iradiere scăzut.

**Manifestările precoce** — prezente în prima lună de viață — ale hipotiroidismului congenital sînt :

- greutate la naștere mai mare ;
- hipotermie (temperatura adesea sub 35°C) ;
- icter fiziologic prelungit și neexplicat prin prezența inhibitorilor în laptele matern sau alte situații patologice (este datorit întîrzierii de maturație a glucuronoconjugării hepatice) ;
- dificultăți de alimentație (supt leneș) ;
- accidente de aspirație în cursul alimentației ;
- respirație zgomotoasă, obstrucție nazală, episoade apneice (manifestări de obstrucție respiratorie înaltă) ;
- modificări ale comportamentului (nou-născut „placid" = somnolent, care plînge puțin și doarme mult, apetitul este scăzut, este leneș la alimentație) ;
- poate exista constipație, rebelă la tratament ;
- abdomenul este mărit de volum, obișnuit există asociată hernie ombilicală ;
- pielea extremităților este rece și marmorată ;
- pot exista edeme ale extremităților și ale organelor genitale ;
- bradicardie, bradisfigmie, frecvent cardiomegalie și sufluri asociate ;
- anemie frecventă și refractară la terapia marțială.

Prezența acestor semne impune un risc de suspiciune crescut pediatrului și recomandarea explorărilor specifice. Evoluția semnelor este progresivă, tabloul clinic fiind ulterior dominat de întîrzierea în dezvoltarea fizică și motorie.

La 3—6 luni de viață extrauterină, tabloul este complet.

**Manifestările clinice ale hipotiroidismului în formă completă** sînt :

- nanism cu membre scurte (micromicrie) ;
- capul de dimensiuni normale sau macrocefalic ;
- prezența fontanelelor anterioare și posterioare larg deschise* ;
- aspect particular al faciesului :
  - — hipertelorism, buza nasului lățită și deprimată ;
  - — implantarea joasă a părului ;
  - — frunte ridată, evidențiată în special cînd sugarul plînge ;
  - — fisurile palpebrale înguste și tumefierea pleoapelor ;
  - — gura este larg deschisă, limba hipertrofiată și protuzionată.

În ansamblu trăsăturile faciesului sînt grosolane, iar privirea este inexpresivă ;

- gîtul este scurt și gros, pot exista depozite de grăsime accentuate supraclavicular și în regiunea trapezului ;
- mîinile sînt plate cu degete scurte ;
- pielea și fanerele prezintă modificări caracteristice :
  - — uscăciune, aspect rugos la palpare, transpirația este redusă ;
  - — colorație gălbuie datorită carotinemiei (sclerele sînt însă normal colorate !) ;
  - — infiltrație mixedematoasă observată de la nivel palpebral, la dorsul mîinilor și la nivelul organelor genitale externe ;
  - — scalpul este îngroșat, iar părul este mic, grosolan, rar.
- musculatura este obișnuit hipotonă, dar uneori apare pseudohipertrofie musculară generalizată, conducînd la un aspect „atletic", (sindromul Kocker-Debré-Sémélaigne) ;
- dezvoltarea psihomotorie este întîrziată, sugarul este letargic, se notează întîrziere a șederii în șezut și mersului, faciesul este inexpresiv, manifestă lipsă de interes față de mediu, hipomotilitate, vocea este răgușită, copilul nu învață să vorbească sau vorbește greu, dizartric, vocea este răgușită.

---

* Acest semn poate avea valoare diagnostică încă de la naștere : doar 3% din nou-născuții normali pot avea fontanelă posterioară > 0,5 cm.

În acest stadiu, diagnosticul de hipotiroidism este posibil pe baza datelor clinice. Ulterior, gradul de întîrziere a dezvoltării somatice și retardarea mentală se accentuează cu vîrsta.

#### 3.16.2.3.2. DATE PARACLINICE

*Radiografia scheletului* evidențiază următoarele modificări :

- întîrzierea vîrstei osoase, care poate fi observată la nou-născut (epifiza distală femurală, prezentă în mod normal la naștere, este frecvent nedecelabilă radiologic la noul-născut cu hipotiroidism) ;
- epifizele demonstrează deseori semne de osteocondropatie hipotiroidiană : calcificare multicentrică, neregulată, a centrilor de osificare ;
- calcificarea intensă a zonei de calcificare provizorie, demonstrînd slaba activitate osteoblastică ;
- deformitatea („aspect de cioc") a vertebrelor $T_{12}$, $L_{1-2}$ ;
- anomalii ale radiografiei craniene (fontanele largi, suturi dehiscente, prezența frecventă a oaselor intersuturale, șeaua turcească adesea lățită și rotundă) ;
- întîrzierea în formarea mugurilor dentari.

*Radiografia cardiotoracică* evidențiază cardiomegalie și/sau prezența de exsudat pericardic.

*Modificări biochimice sanguine :*

- colesterolemia este deseori crescută, în special la copilul peste 2 ani ;
- fosfatazele alcaline serice au valori scăzute, traducînd activitatea osteoblastică deficitară.

*ECG* arată un aspect de hipovoltaj al undelor P și T și diminuarea amplitudinii complexului QRS.

*EEG* prezintă semne de suferință cerebrală difuză = întîrzierea maturizării electrogenetice, traseu hipovoltat, cu predominanța undelor lente.

*Testele de screening pentru hipotiroidism.* Se referă la dozarea radioimunologică a $T_3$, $T_4$ și TSH, care reprezintă elementul obiectiv de confirmare a hipotiroidismului „primar" congenital.

#### 3.16.2.3.3. CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ

O prezentare a posibilităților etiologice în hipotiroidism este înfățișată în tabelul 3.87.

*Tabelul 3.87*

**Clasificare etiologică a hipotiroidismului**

I. HIPOTIROIDISMUL „PRIMAR"*
  A. Aplazia, hipoplazia (asociată sau nu cu ectopia) glandei tiroidiene
    - Defecte de dezvoltare (de embriogeneză : disgenezia tiroidei)
    - Administrarea de $I_2$ radioactiv la mamă
    - Boală autoimună maternă (?)
  B. Deficitul de $I_2$ („cretinismul endemic")
  C. Defectele genetice ale biosintezei hormonilor tiroidieni („gușa familială cu hipotiroidism")
    - Eșecul transportului iodului activ

---

* „Primar" în sensul că deficitul se găsește la nivelul glandei tiroidei, al biosintezei hormonilor tiroidieni sau răspunsului organelor țintă și periferiei la acțiunea hormonilor.

*Tabelul 3.87* (continuare)

- Defectele de organificare ale iodului
    - — Absența peroxidazei
    - — Deficite de legare a iodului
    - — Sindromul Pendred
- Defectul de cuplare a iodotirozinelor
- Deficitul de deiodinare a iodotirozinelor (deficitul de halogenază)
- Deficitul de sinteză a tireoglobulinei (deficitul proteazelor tiroidiene)

D. Lezarea glandei tiroide

- Boală autoimună (tiroidita limfocitară)
- Cistinoza ereditară
- Iatrogenă (tiroidectomie)

E. Administrarea la mamă de medicamente cu efect supresiv sau toxic asupra tiroidei (hipotiroidismul dobîndit neonatal):

- $I_2$ în exces
- Propiltiouracil, methimazole etc.

F. Lipsa de răspuns a organelor țintă la acțiunea hormonilor tiroidieni sau de reglare a acestora

- Absența răspunsului la TSH (hipotiroidismul congenital fără gușă)
- Absența răspunsurilor țesuturilor periferice la $T_3$, $T_4$

II. HIPOTIROIDISMUL „SECUNDAR"*

A. Deficitul TRH

- Izolat
- Asociat altor deficite hipotalamice (ex.: hipopituitarismul idiopatic)

B. Deficitul TSH

- Izolat (ereditar rar)
- Asociat altor deficite ale tropilor hipofizari (prin granuloame inflamatorii, tumori sau leziuni traumatice hipotalamo-hipofizare)

---

* „Secundar" în sensul că deficitul tiroidian este consecința leziunilor axei hipotalamo-hipofizare, care reglează funcția tiroidei.

### 3.16.2.3.4. CARACTERISTICILE CLINICE ȘI PARACLINICE ALE HIPOTIROIDISMULUI CONGENITAL PRIN TULBURĂRI DE BIOSINTEZĂ A HORMONILOR TIROIDIENI ȘI PREZENTAREA SUCCINTĂ A PRINCIPALELOR VARIETĂȚI CUNOSCUTE

*Clinic,* tulburările de biosinteză ale hormonilor tiroidieni se caracterizează prin:

- prezența semnelor de hipotiroidism congenital; de intensitate medie sau marcată, dar niciodată severe ca în agenezia tiroidiană;
- prezența gușei care este un *marker* clinic al acestor deficite de sinteză: gușa poate fi prezentă de la naștere și — frecvent — crește de volum în mica copilărie, devenind polinodulară, cu aspect pseudocarcinomatos;
- determinarea lor genetică și transmiterea autosomal recesivă în cele mai multe cazuri.

*Paraclinic,* în afara semnelor de hipotiroidism „primar" ($T_3 \downarrow$, $T_4 \downarrow$, TSH $\uparrow$), sînt caracteristice examenele diferențiale înfățișate anterior (vezi paragraful „Explorarea funcției tiroidiene").

*Principalele varietăți de deficit de biosinteză a hormonilor tiroidieni* cunoscute în prezent sînt:

**a. Deficitul de iodocaptare.**

Este extrem de rar. Se caracterizează prin faptul că glanda tiroidă captează în cantități extrem de reduse $I_2$ necesar biosintezei hormonilor tiroidieni ; glandele salivare și mucoasa gastrică de asemenea nu pot concentra $I_2$. Deficitul biochimic prezumat este la nivelul $I_2$ — permeazei tiroidiene.

Tratamentul se face cu doze mari de $I_2$ p.o., care permit totuși sinteza hormonilor tiroidieni.

b. **Deficitul de organificare a iodului.**

Se caracterizează prin faptul că $I_2$ anorganic preluat și concentrat normal de glanda tiroidă nu este organificat și poate fi eliberat rapid din glanda tiroidă prin administrarea percloratului.

S-au izolat pînă în prezent trei deficite de organificare a $I_2$ :

- absența completă a activității peroxidazelor tiroidiene, care se manifestă ca o formă severă de hipotiroidism congenital cu gușă ;
- insuficiența de legare a unui grup prostetic hematinic de apoperoxidaza (apoenzima) tiroidiană, în care bolnavii sînt eutiroidieni cu gușă ;
- peroxidaza inactivă, datorită unei anomalii în stare de complex coenzimă/apoenzimă.

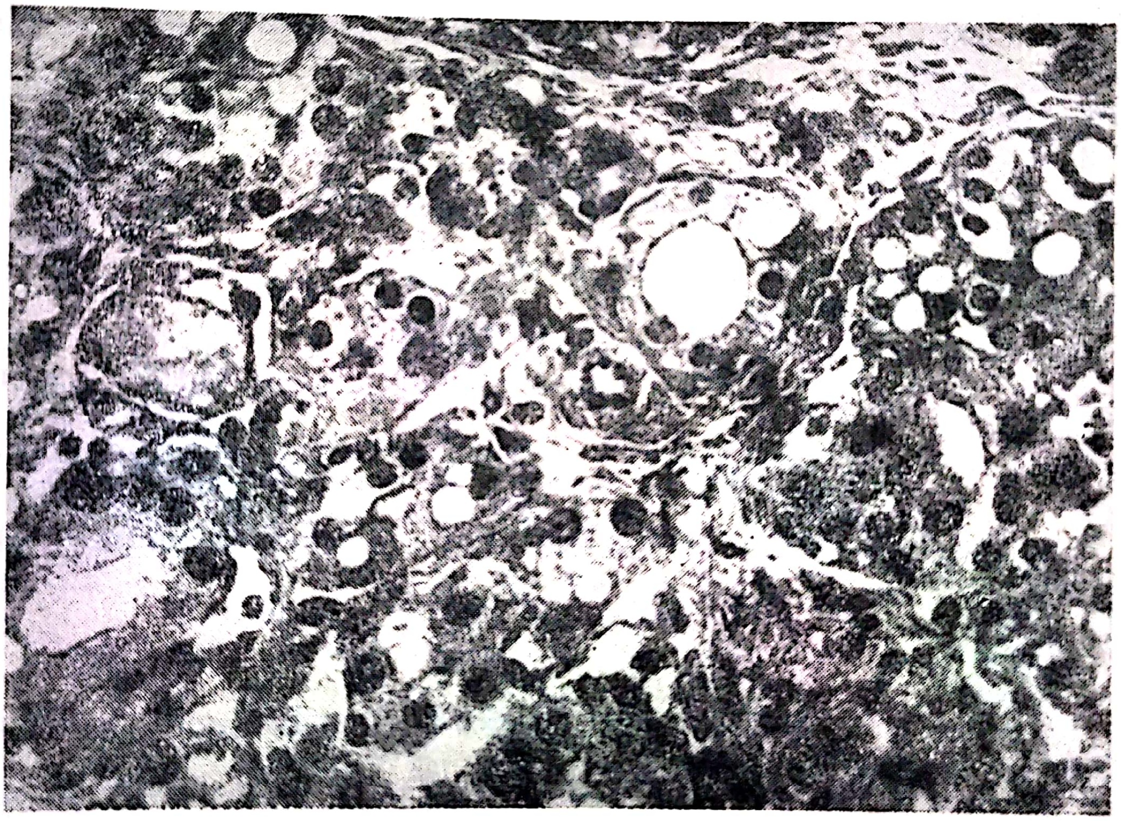


*Fig. 3.94.* Tiroidă. Anomalie de condensare a iodtirozinelor. Hiperplazie glandulară cu caracter anarhic ; anomaliile nucleare sînt frecvente. H.E.×300 (după C. Nézelof).

De notat că defect de organificare se găsește și în *sindromul Pendred* (hipotiroidism congenital + surditate de percepție), dar activitatea peroxidazică este normală și perturbarea biochimică nu este cunoscută.

c. **Defectul de cuplare a MIT și DIT.**

S-ar produce fie printr-un deficit al ipoteticii enzime de cuplare sau — mai probabil — printr-o anomalie în configurația sterică a moleculei de tireoglobulină, care face cuplarea MIT și DIT imposibilă (fig. 3.94).

**d. Deficitul de deiodinare**

Reamintim că MIT și DIT sînt, în mod normal, deiodinate în tiroidă sau țesuturile periferice de către deiodinazele tiroidiană și periferice, $I_2$ astfel eliberat fiind reutilizat în sinteza hormonului. Bolnavii cu deficit de deiodinază au cantități mari de MIT și DIT în sînge și urină, pierderea crescută și constantă de $I_2$ din tiroidă și din organism prin urină ducînd în ultimă instanță la deficit hormonal și gușă. Gușa răspunde la doze mari de $I_2$ administrat *per os*.

**e. Deficitul de sinteză a tireoglobulinei**

În această situație se eliberează din tiroidă proteine iodinate sau polipeptide metabolic inactive.

Foarte probabil etiopatogenia este multiplă :

- absența genetic determinată a sintezei tiroidiene a tireoglobulinei. Se ajunge la iodinarea unor proteine inadecvate, în special a albuminei, și la producerea redusă de $T_3$ și $T_4$. Există o rată crescută de producere a iodohistidinelor, care nu sînt deiodinate și sînt excretate în urină, ceea ce constituie un *marker* biochimic al acestui deficit ;
- unele din cazurile de defect de cuplare sau de compuși iodinați anormal în sînge sînt, foarte probabil, rezultatul unei sinteze defectuoase de tireoglobulină.

### 3.16.2.3.5. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL DEFICITELOR DE SINTEZĂ A HORMONILOR TIROIDIENI

Fără tratament este posibil chiar decesul prin obstrucție respiratorie înaltă și/sau infecții intercurente.

În cazul supraviețuirii, în absența terapiei, întîrzierea dezvoltării fizice și mintale este progresivă, încît supraviețuitorii ajung nanici și cu întîrziere psihică marcată.

### 3.16.2.3.6. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE CU HORMONI TIROIDIENI

Este tratamentul de elecție a majorității deficitelor de biosinteză ale hormonilor tiroidieni. Efectele terapeutice sînt :

- creșterea normală a taliei ;
- normalizarea maturației osoase ;
- maturizarea sexuală normală ;
- un efect favorabil asupra dezvoltării psihice, mai puțin predictibil însă.

Se cunoaște că hormonul tiroidian este esențial pentru dezvoltarea cerebrală normală în primele luni de viață postnatală.

Tratamentul început precoce (de la vîrsta de 6 săptămîni) asigură dezvoltarea psihică normală. Tratamentul cu doze mari de hormoni tiroidieni administrați mamei în cursul sarcinii nu este sigur că are efect protector pentru făt.

Deoarece laptele matern conține cantități semnificative de hormoni tiroidieni (în particular de $T_3$), alimentația naturală poate atenua și întîrzia apariția manifestărilor clinice*.

---

* Ceea ce constituie și o dificultate pentru diagnostic.

În tratamentul de substituție cu hormoni tiroidieni se folosesc :

- *l-tiroxina sodică* (Levotyroxine $^{(R)}$) *per os*. Este un preparat stabil, cu o durată de conservare mare și activitate biologică constantă ; realizează creșterea concentrației sanguine de $T_3$ și $T_4$.

Doza inițială este de 40—50 µg/24 ore la sugarul pînă la 6 luni, crescîndu-se apoi progresiv la 66—100 µg/24 ore după vîrsta de 6 luni. La copilul mare și adult doza este de cca. 200 µg/24 ore (doza optimă, exceptînd primul an, cînd necesarul este mai crescut, apare a fi de $\simeq$ 4 µg/kg/zi sau de 0,1 $mg/m^2$/zi) ;

- *extractul de tiroidă* în doze de : 40 mg/zi la nou-născut, 66 mg la sugarul mare și 120—180 mg/zi la copilul mare și adult. Se administrează în priză unică.

În cursul tratamentului de substituție cu hormoni tiroidieni trebuie monitorizate nivelele $T_4$ și STH ; o doză adecvată asigură menținerea acestor parametri în limitele normale.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. DI GEORGE M. ANGELO — "Disorders of the Thyroid Gland", p. 1 632, în Vaughan C. V., McKay J. R., Behrman R. E. "Nelson Textbook of Pediatrics", XI edition, W. B. Saunders Co., Philadelphia — London — Toronto, 1979.
2. BLACK J. A. și COLAB. — "Paediatric Emergencies", cap. XI. 49 "Disorders of the thyroid gland", sub redacția lui J. A. Black, pp. 459—466, Ed. Blackwell Sci. Publ., London, 1979.
3. DUCA-MARINESCU DANIELA — cap. „Bolile tiroidei", pp. 18—24, în „Probleme actuale de endocrinologie infantilă, Caiet documentar redactat de Centrul de perfecționare a personalului sanitar superior, București, 1982.
4. GELLIS S. S. și B. M. KAGAN — "Current Paediatric Therapy", ediția a 6-a, p. 312, W. B. Saunders Co., Philadelphia — London — Toronto, 1973.
5. GRENIER B. și COLAB. — „La pédiatrie en poche", p. 135, Doin Editeurs, Paris, 1979.
6. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Curs de pediatrie. Boli de metabolism", p. 465—475, Litografia IMF, București, 1982.
7. SARAGEA M. — „Fiziopatologie", vol. I, capitolul „Fiziopatologia tiroidei", redactat de N. Sterescu și Z. Rodin, pp. 369—379, Ed. Academiei R.S.R., București, 1981.
8. SODEMAN W. A. JR., W. A. SODEMAN — "Pathologic physiology. Mechanisms of disease", capitolul 32 "Endocrinology" redactat de Th. W. Burn, pp. 865—916, W. B. Saunders Co., Philadelphia — London — Toronto, 1975.

# 3.17. DIABETUL INSIPID PRIN DEFICIT DE ADH ȘI PRIN LIPSĂ DE RĂSPUNS A TUBULUI RENAL LA ADH

## 3.17.1. DATE DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

### 3.17.1.1. DATE GENERALE PRIVIND SISTEMELE DE OSMOREGLARE

Osmolaritatea (determinată de cantitatea de micromolecule solvite) este o constantă fiziologică a mediului extracelular. Pentru menținerea sa în limitele strict necesare desfășurării normale a proceselor vitale, organismul dispune de un sistem integrat de reglare, compus din :

- *Osmoreceptori*. Reprezintă un grup de celule specializate în sesizarea variațiilor de osmolaritate ale lichidului extracelular. Ei sînt probabil localizați în nucleul supraoptic din hipotalamus. Se consideră că modificările osmolarității plasmatice — consecința schimbărilor concentrației solviților plasmatici față de care membrana celulară este impermeabilă și în special a ionului $Na^+$ — conduc la modificări de volum ale celulelor osmoreceptoare și alterează activitatea electrică a acestor neuroni. Ele reprezintă stimulul pentru secreția (eliberarea în circulație) a hormonului antidiuretic (ADH).

Întrucît în mod fiziologic osmolaritatea mediului extracelular este legată de volumul sanguin circulant, eliberarea ADH se produce — în secundar — și ca urmare a excitării receptorilor de volum din atriul stîng și a baroreceptorilor din aortă și arterele carotide. Impulsurile ce iau naștere la acest nivel (ca urmare a distensiei atriului stîng și/sau modificărilor de presiune arterială) sînt transmise la hipotalamus pe calea nervilor vagi și conduc la inhibiția tonică și episodică a eliberării de ADH.

Neurotransmițătorul acetil-colina apare a fi legătura finală între căile stimulatorii și inhibitorii care afectează eliberarea ADH și neuronii supraoptici.

● *Sistemul central (hipotalamo-hipofizar) de producere, stocare și eliberare a hormonului antidiuretic.* Acesta cuprinde neuronii localizați în principal în nucleul supraoptic din hipotalamus, ai căror axoni trec prin tractul supraoptico-hipofizar în neurohipofiză (hipofiza posterioară).

Hormonul antidiuretic este sintetizat la nivelul celulelor ganglionare — în asociere cu o proteină transportoare probabil vasopresin-specifică (neurofizina) — și este transportat (împreună cu neurofizina) prin axoni, fiind stocat în neurohipofiză, la nivelul terminațiilor nervoase, sub forma granulelor secretorii.

Eliberarea ADH din neurohipofiză se produce printr-un proces de exocitoză.

*ADH* (hormonul antidiuretic, vasopresina) este un nonapeptid, format din 6 aminoacizi grupați într-o structură ciclică și o catenă laterală de 3 aminoacizi, care sînt atașați de inelul anterior menționat la nivelul cistinei.

Concentrația ADH plasmatic este între 1—3 μu/ml și înregistrează un ciclu nictemeral (concentrațiile cele mai mari se înregistrează la finele nopții și în primele ore ale dimineții, iar cele mai scăzute sînt observate în cursul dimineții).

Vasopresina are un timp de înjumătățire a concentrației plasmatice (T/2) foarte mic și poate răspunde astfel rapid la modificările osmolarității plasmatice.

Inactivarea ADH se produce la nivelul ficatului și rinichiului, mecanismul major de inactivare fiind constituit de ruperea glicinamidei terminale.

Aproximativ 10% din cantitățile de ADH secretate sînt eliminate pe cale urinară ca hormon biologic și imunologic activ (intact, neinactivat). Eliminarea urinară are valori — la adult — cuprinse între 10—35 mU/24 ore.

● *Organul efector (periferic, organul-țintă) de realizare a reglării osmolarității și volumului lichidelor extracelulare* este reprezentat de rinichi și anume de celulele tubulare din tubii contorți distali și tubii colectori. Ele prezintă — la nivelul membranei contro-luminale — receptori specifici pentru ADH.

Cuplarea ADH cu receptorul conduce la acțiunile specifice prin intermediul sistemului adenilciclază — AMP ciclic („mesager secundar").

Activarea adenilciclazei de membrană duce la creșterea concentrației celulare de AMPc, care — la rîndul ei — activează sistemul proteinkinazelor legate de membrana lumenală a celulei tubulare și duce la creșterea permeabilității acestei membrane pentru apă. Astfel, la nivel renal, ADH acționează pentru conservarea apei și concentrarea urinii, accentuînd fluxul hidroosmotic din spre lumenul tubular în spre interstițiul medular.

Această acțiune a ADH contribuie la menținerea constantă a osmolarității și volumului lichidelor corporale (vezi fig. 1.87, p. 321).

### 3.17.1.2. FUNCȚIILE FIZIOLOGICE ALE HORMONULUI ANTIDIURETIC

- *Osmoreglarea.* Descrisă în paragraful precedent, osmoreglarea este principala funcție fiziologică a ADH. ADH este secretat proporțional cu efectele osmotice ale modificărilor concentrației soluțiilor plasmatice față de care membrana celulară este impermeabilă. Osmolaritatea este menținută în limite foarte strînse ; la adult creșterea de osmolaritate care produce antidiureza este de numai 5,6 mOsm/kg, ceea ce reprezintă o variație de + 2%.

„Pragul osmotic" de la care începe eliberarea vasopresinei este de 287,3 mOsm/kg.

- *Reglarea volemică.* Scăderea volumului plasmatic (a volumului de sînge circulant) excită receptorii din atriul stîng și — posibil — din venele pulmonare. Stimulii sînt conduși pe cale vagală în substanța reticulată a trunchiului cerebral și a diencefalului la nivelul nucleului supraoptic. Aici stimulează eliberarea ADH prin reducerea (inhibarea) impulsurilor toxice inhibitorii ce se exercită asupra neuronilor în care se produce și stochează hormonul antidiuretic.
- *Reglarea volemiei prin intermediul baroreceptorilor.* Hipotensiunea arterială reprezintă stimulul pentru baroreceptorii carotidieni și aortici, a căror excitare conduce — prin intermediul nervului vag — la eliberarea ADH.

Hipotensiunea realizată ca urmare a hemoragiei este cel mai puternic stimul pentru eliberarea ADH. În același timp, concentrațiile mari de ADH realizate au și efecte vasoconstrictorii directe, conducînd la restaurarea tensiunii arteriale.

### 3.17.1.3. INFLUENȚE PSIHOGENE, FARMACOLOGICE ȘI DE ALTE ORDINE ASUPRA SISTEMULUI DE OSMOREGLARE

- Stimulii colinergici și β-adrenergici au o acțiune facilitatoare (de eliberare crescută a ADH), ca și angiotensina, β-endorfinele și unele medicamente și substanțe farmacologic active ca : nicotina, morfina, barbituricele, ciclofosfamida ș.a.
- *Stress*-urile emoționale, vărsătura, durerea, hipnoza, inhalarea de $CO_2$ duc la inhibiția eliberării de ADH, ceea ce traduce influența unor

centri nervoși superiori (inclusiv a cortexului) asupra hipotalamusului. Același efect îl exercită unele influențe farmacologice ca : etanolul, clorpromazina, rezerpina, difenilhidantoina, clonidina. Glucocorticoizii antagonizează și ei, în mod normal, activitatea ADH.

### 3.17.1.4. RĂSPUNSUL ADH LA PRIVAREA DE APĂ A ORGANISMULUI

Privarea de apă constituie un stimul osmotic și volemic pentru eliberarea de ADH. Acesta condiționează antidiureza și retenția crescută de apă la nivelul rinichiului, dar osmolaritatea maximă a urinei astfel realizată depinde și de gradientul de osmolaritate al medularei renale și de alți factori intrarenali.

### 3.17.1.5. RĂSPUNSUL ADH LA ÎNCĂRCAREA CU APĂ A ORGANISMULUI

Încărcarea organismului cu o cantitate standard de apă (20 ml/kg la adultul sănătos) constituie o modalitate de reducere a osmolarității plasmatice și de creștere a volumului sanguin circulant. Aceste modificări constituie stimulii pentru osmoreceptorii hipotalamici ca și pentru receptorii de volum din atriul stîng. În consecință se produce inhibiția eliberării ADH, cu realizarea unei diureze maxime în interval de 1—$1^1/_2$ ore, creșterea *clearance*-ului apei libere și scăderea osmolarității urinii la 40—60 Osm/l.

- Acțiunea periferică (la nivelul celulei tubulare renale) a ADH este inhibată de Ca, litiu, prostaglandinele $E_1$ (care inhibă răspunsul adenilciclazei la ADH), de hipokaliemie și litiu (care inhibă o etapă biochimică ulterioară activării adenilciclazei de către ADH) și demetilclortetraciclină (care influențează negativ atît stimularea adenilciclazei de către ADH, cît și activitatea proteinkinazelor AMPc dependente).
- Clorpropamida are în schimb o acțiune de facilitare a acțiunii periferice a ADH prin stimularea activării adenilciclazei de către ADH.

## 3.17.2. PATOLOGIA METABOLICĂ LEGATĂ DE DEFICIENȚA ADH

### 3.17.2.1. DIABETUL INSIPID HIPOTALAMO-HIPOFIZAR ; DIABETUL INSIPID DE ORIGINE „CENTRALĂ"

#### 3.17.2.1.1. ETIOPATOGENIE

Experimental, diabetul insipid (realizat prin deficitul de arginin-vasopresină la nivelul receptorilor celulelor tubulare renale, „organele țintă" se realizează prin distrucția nucleilor hipotalamici (supraoptic și paraventricular), sau prin secționarea tractului supraoptic-hipofizar deasupra eminenței mediane.

În practica clinică, *cauzele diabetului insipid* pot fi clasificate în următoarele 3 categorii (tabelul 3.88).

*Tabelul 3.88*

**Clasificarea etiologică a diabetelor insipide prin deficit de arginin-vasopresină**

1. Prin leziuni ale unității hipotalamo-neurohipofizare
   - Tumori supraselare și chiasmatice
     - craniofaringiom
     - gliomul optic
   - Infiltrație cu celule neoplazice
     - histiocitoza „X"
     - leucemii acute
   - Sarcoidoza
   - Boli inflamatorii de etiologie infecțioasă
     - encefalite
     - tuberculoză
     - actinomicoză
   - Leziuni traumatice (în special fracturi ale bazei craniului)

*La nou-născut*

- După asfixie la naștere
- După hemoragii periventriculare
- După CID
- În septicemia cu *Listeria monocytogenes*
- În meningita cu streptococ grup „B"

2. Deficit de producere — ereditar — de hormon antidiuretic
   - Forma cu transmisie autosomal-dominantă
   - Forma cu transmisie recesivă legată de sex („X-linkată")
   - Sindrom familial rar, asociind diabet insipid „central", atrofie optică, surditate
3. Formele „idiopatice"

---

1. **Leziuni ale unității hipotalamo-neurohipofizare** produse de: tumori supraselare și chiasmatice, infiltrarea cu histiocite anormale a hipotalamusului și hipofizei (histiocitozele X), encefalite, sarcoidoză, tuberculoză, actinomicoză, infiltrație cu celule leucemice, leziuni traumatice (în special fracturile bazei craniului) și intervențiile operatorii neurochirurgicale în regiunea hipofizei și/sau hipotalamusului.

La nou-născut, leziunile unității hipotalamo-hipofizare recunosc drept cauze mai frecvente : asfixia la naștere, hemoragiile periventriculare, CID, septicemiile cu *Lysteria monocytogenes,* meningite bacteriene cu streptococ din grupul B.

2. **Deficit de producere, ereditar, de hormon antidiuretic.** Este întîlnit într-o minoritate de cazuri și există forme cu transmitere autosomal-dominantă sau recesivă legată de sex. Se însoțește de o reducere marcată a celulelor neurosecretorii din nucleii hipotalamici (supraoptic și paraventricular). Se mai poate manifesta și ca un sindrom, rar, cu transmitere genetică, probabil autosomal-recesivă, asociind diabetul insipid, atrofia optică și surditatea neurosenzorială, care poate prezenta și forme incomplete.

3. **Diabetul insipid „idiopatic",** în care nu se poate decela — cu mijloacele actuale — un factor cauzal.

### 3.17.2.1.2. TABLOU CLINIC

*Poliuria și polidipsia.* Domină tabloul clinic. Setea excesivă este martor precoce în formele cu afectare ereditară, severitatea ei crește cu vîrsta. Debutul manifestărilor poliuro-polidipsice se produce în mod obișnuit la vîrsta de sugar-preșcolar, însă uneori se instalează abia la adolescență.

Polidipsia se manifestă la sugar (unde este greu de diagnosticat !) prin plîns excesiv, refuz al alimentației lactate și calmarea agitației și plînsului după administrarea de apă sau ceai.

Ca urmare a poliuriei, la sugar se întilnesc și : hipertermia, pierderea rapidă în greutate, instalarea semnelor de deshidratare acută (neexplicate prin pierderi extrarenale crescute !) și a *colapsului anhidremic.* Deshidratarea hipernatremică produsă are o semnificație prognostică severă la sugar, putînd conduce la leziuni cerebrale cu sechele motorii sau psihice. La copilul mare setea excesivă este un simptom supărător și interferă cu învățatul, jocul, somnul.

*Enuresisul nocturn și diurn.* Poate constitui primul semn la copiii care aveau control sfincterian instalat.

*Reducerea perspirației insensibile.* Tegumentele sînt uscate și palide.

*Anorexia.* Reprezintă un simptom comun, a cărui explicație nu este clară în prezent, ca și preferința alimentară pentru hidrocarbonate pe care o prezintă acești bolnavi.

*Vărsăturile și constipația* sînt frecvente la sugar, ca și lipsa progresiei ponderale. Alături de aceste simptome, și semne, în formele secundare există *manifestări ce țin de leziunea primară.* De exemplu, în formele tumorale se notează tulburarea creșterii somatice, cașexie progresivă sau obezitate, hiperpirexie, tulburări ale somnului, perturbații emoționale, precocitate sexuală. Leziunile pot progresa și distruge hipofiza anterioară, cînd — de obicei — simptomele diabetului insipid tind să se amelioreze sau să dispară.

### 3.17.2.1.3. DATE DE LABORATOR

*Poliurie.* Volumul urinii/24 ore este între 4 și 10 litri sau chiar depășește această valoare. Aspectul macroscopic al urinii este palid sau decolorat.

*Scăderea osmolarității urinare.* Osmolaritatea urinii este cuprinsă între 50—200 mOsm/l (normal = 200—1 400 mOsm/l), iar densitatea maximă între 1 001—1 005. În perioadele de deshidratare severă, osmolaritatea nu depășește 300 mOsm/l, iar densitatea urinară nu poate atinge valori superioare cifrei de 1 010 (normal peste 1 025). Examenele de laborator atestă valori normale ale celorlalte funcții renale.

*Creșterea osmolarității plasmatice și a natremiei.* În perioadele de deshidratare severă, osmolaritatea plasmatică este crescută (normal ~ 290 mOsm/l), iar hipernatremia este constantă. În caz de hidratare normală, atît osmolaritatea plasmatică, cît și natremia au valori normale.

*Valori serice și urinare scăzute de arginin-vasopresină.* În caz de osmolaritate plasmatică > 290 mOsm/l, valorile normale ale concentrației hormonului antidiuretic în plasmă sînt de > 2 pg/ml.

Determinarea arginin-vasopresinei, extrem de indicativă pentru diagnostic, se realizează rar în practică.

Diagnosticul este confirmat în practică, prin *testul de privare a apei* (testul setei)*.

În condiții de privare a apei (pe o durată nedepășind 6 ore la copil și sub monitorizare strictă !) se observă :

- creșterea rapidă a osmolarității plasmatice (la peste 145 mEq/l) ;
- imposibilitatea creșterii osmolarității urinare, care rămîne, în general, sub nivelurile osmolarității plasmatice (sub 300 mOsm/l, în general), în urină și peste 290 mOsm/l în plasmă.

*Testul terapeutic* (administrarea de vasopresină exogenă) completează confirmarea diagnosticului, prin normalizarea rapidă a valorilor osmolarității urinare în caz de diabet insipid de origine „centrală“ (hipofizar-hipotalamică).

O serie de explorări paraclinice vizează *diagnosticul etiologic al formelor secundare* (radiografia de craniu care, în caz de tumoră craniană evidențiază calcificarea sau lărgirea șeii turcești, eroziunea clinoidelor posterioare și semne de hipertensiune intracraniană, iar în caz de histiocitoză X lacune osoase, radiografia de schelet indicativă de asemenea pentru histiocitoza X etc.).

### 3.17.2.1.4. DIAGNOSTIC

1. **Diagnosticul pozitiv** se stabilește pe baza simptomelor și semnelor clinice, datelor biologice caracteristice ca și a testelor în condițiile privării de apă și terapeutic (vezi mai sus).

2. **Diagnosticul diferențial** trebuie să excludă :

- hipercalcemiile idiopatice sau secundare ;
- hipokaliemia ;
- polidipsia psihogenă (dipsomania, potomania) : este rară ; privarea de apă restabilește concentrația și osmolaritatea urinilor**, răspunsul la administrarea exogenă de pitressină nu e semnificativă ;
- bolile renale cronice și în special nefronoftizia familială (în care există anemie, hipostatură, semne de rahitism vitamino-D-rezistent secundar, urina este mai degrabă izotonă și nu hipotonă, nivelurile plasmatice ale creatininei și ureei sînt crescute) ;
- diabetul insipid nefrogen (de origine „periferică“), datorit lipsei de răspuns a tubilor colectori și tubilor contorți distali la ADH. Se întîlnește la sugar, afectează îndeosebi sexul masculin. Se diferențiază de formele prin deficit de ADH prin lipsa de răspuns la testul la pitresină***.

---

* Răspunsul normal constă în creșterea densității urinare la valori de peste 1 020 și a osmolarității urinare la peste 700 mOsm/l, în timp ce osmolaritatea plasmatică și natremia rămîn neinfluențate.

** De notat că polidipsia prelungită poate reduce valorile maxime ce se realizează la privarea de apă, chiar dacă secreția de ADH este normală !

*** În general, dacă osmolaritatea maximă realizată după privare de apă este mai mare decît cea produsă de administrarea de pitresină exogenă este un indiciu de diabet insipid prin lipsă de răspuns a organului „țintă“ la ADH, dar în condițiile unei produceri normale sau crescute de ADH, în timp ce în deficitul de ADH valorile acestor teste sînt opusul acelora realizate în forma anterioară.

- sindromul familial caracterizat prin : poliurie intermitentă, convulsii, hipocalcemie și hiperfosforemie (uneori de 12—19 mg%). Între crize, bolnavul este normal clinic și biologic ; nu există demonstrate tulburări endocrine sau renale.

3. **Diagnosticul etiologic** implică efectuarea investigațiilor specifice pentru etiologiile posibile (vezi tabelul 3.88).

### 3.17.2.1.5. TRATAMENTUL

1. **Tratamentul simptomatic.** Constituie elementul de bază în formele de diabet insipid prin deficit de ADH la sugar și copilul mic* și se referă la :

- utilizarea formulelor dietetice cu conținut mai redus de solviți (formulele umanizate) ;
- asigurarea unui acces liber la apă ;
- administrarea de apă fiartă și răcită sau ceai în mod sistematic, între mese, la sugar.

2. **Tratamentul substituitiv.** Poate fi efectuat cu :

- Pitresină intranazal (pulbere de retrohipofiză 0,05 g de 2—3 ori/zi, în prize nazale) ;
- Pitresină *per os* (Adiuretin S.D. (R) = soluție apoasă pentru administrare endonazală, 1‰ dezamin-D-arginin-vasopresină (0,1 mg/ml), 1—4 pic. de 2—3 ori pe zi).
- *Pitressin tannate oil* (R) 0,5 ml — 1 ml i.m., numai în afara perioadei de sugar. Acțiunea durează 24—72 ore. Dozele trebuie individualizate, nu se repetă pînă ce nu reapar simptomele. Resuspendarea emulsiei uleioase trebuie făcută la căldură și prin agitare viguroasă a fiolei înainte de injecție. O atenție deosebită trebuie acordată în cazul utilizării *Pitressine tanate oil* la bolnavii cu diabet insipid care au suferit intervenții chirurgicale, sînt în stare comatoasă sau primesc concomitent perfuzii hidrosaline, întrucît pot apărea semne de secreție inadecvată de ADH. În aceste cazuri, natremia trebuie monitorizată de 2 ori pe zi, iar nivelul lichidelor administrate trebuie să fie redus la minimum.
- 8-lizinvasopresina sintetică, spray lichid, administrată intranazal la intervale de aproximativ 2 ore ;
- 1-deamino-8 D arginin vasopresina (DDAVP, Desmopresin (R), de asemenea derivat sintetic, care se administrează intranazal în doze de 2,5—10 μg de 1—2 ori pe zi (la sugari = 0,01—0,015 ml, la copil pînă la 0,05 ml, la adolescent 0,1—0,2 ml).

*De subliniat că majoritatea preparatelor de administrare intranazală au dezavantajul administrărilor repetate și al producerii iritației locale !*

3. **Tratamentul cu „amplificatori hormonali".** Este indicat formelor de diabet insipid prin deficit parțial de ADH (forme clinice ușoare) și

---

* La copilul sub 2 ani, administrarea de pitresină (și în special de formele retard ca *Pitressine tannate oil*) este indicată doar în mod excepțional, în formele severe și care nu răspund la terapia simptomatică.

apelează la substanțe nehormonale care potențează efectele ADH la nivele serice suboptimale. Se utilizează :

• *Clorpropamida p.o.* Doza inițială este de 20 mg/kg/24 ore în 2 prize ; dozele ulterioare se stabilesc prin tatonare, utilizîndu-se cele mai mici doze care produc efectul terapeutic.

Pare să fie foarte utilă la bolnavii cu leziuni asociate ale centrului setei și hipodipsie, în care restaurează și comportamentul normal față de ingestia de apă.

Se mai administrează în doză unică de 150 mg/m$^2$/zi — la bolnavii la care tratamentul cu DDAVP nu controlează suficient poliuria nocturnă, ca adjuvant al acesteia.

Efectul terapeutic se instalează după 24—48 de ore de la administrare.

Ca incidente se notează apariția hipoglicemiei (este o sulfoniluree), în special la bolnavii cu insuficiență concomitentă a hipofizei anterioare ; la aceștia se recomandă scăderea dozelor.

• *Clofibratul* în doze de 1—2 g/m$^2$/zi (sau 20 mg/kg/zi) în 2 prize, *per os*.

4. **Tratamentul etiologic** este indicat formelor secundare, lezionale (tratament chirurgical, radioterapie, citostatice etc.).

#### 3.17.2.1.6. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Depind — în primul rînd — de cauză. În condițiile recunoașterii prompte și tratamentului adecvat al stărilor de deshidratare, prognosticul *quo ad vitam* este rareori interesat. Accidentele de deshidratare hipernatremică precoce instalată conduc însă la leziuni cerebrale și posibilitatea decesului sau a sechelelor neurologice. Evoluția cronică a diabetului insipid prin deficit de ADH pune însă familiei probleme de îngrijire și poate interfera cu activitățile școlare și sociale normale ale copilului.

### 3.17.3. DIABETUL INSIPID NEFROGEN
(vezi 1.13.2.2)

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. COURTECUISSE V. — Cap. 29 "Les polyuries", pp. 159—161, în Huault și colab. : „Pédiatrie d'urgence", Flammarion Méd. Sci., Paris, 1977.
2. DI GEORGE A. M. — "Diabetes insipidus (arginine vasopressin deficiency)", pp. 1 288—1 290, în Nelson — Vaughan — McKay "Nelson Textbook of Pediatrics", ediția a 10-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia — London — Toronto, 1975.
3. GORIN R., BEAL G. — „Métabolisme de l'eau et des électrolytes. Equilibre acido-basique", pp. 1 641—1 652, în R. Perelman și colab. „Pédiatrie pratique", vol. 2, Maloine, Paris, 1979.
4. MARINESCU-DUCA DANIELA — „Probleme actuale de endocrinologie infantilă", Caiet documentar CPPSS nr. 1/1982, București, pp. 2—8.
5. MARKS J. F. — "Central diabetes insipidus", pp. 222—224, în Levin-Morris-Moore : "A practical guide to pediatric intensive care", Mosby Co., St. Louis — Toronto — London, 1979.
6. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Curs de pediatrie. Nefrologie pediatrică", Litografia I.M.F., București, 1982, pp. 203—204.

7. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Curs de pediatrie. Boli de metabolism", Litografia I.M.F., București, 1982, p. 479—490.
8. RODRIGUEZ SODIANO J. — "Disorders of renal tubular function", capitolul "Nephrogenic diabetes insipidus", în A. M. Rudolph (sub redacția) : "Textbook of Pediatrics", ediția a 16-a, A.C.C., New York, 1977, pp. 1 314—1 315.
9. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M. — „Néphrologie pédiatrique", ediția a 2-a, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1975, pp. 69—73.
10. SINCLAIR L. — "Metabolic disease in childhood", Blackwell Sci. Publ., Oxford — London — Edinburgh — Melbourne, 1978, pp. 215—220.
11. STREETEN D. P., MOSES A. H., MILLER M. — "Deficiency of vasopressin : Diabetes insipidus", pp. 1 684—1 692, în : "Harrison's Principles of Internal Medicine", ed. a 9-a, International Student Edition, Tokio, 1980.

## 3.18. SINDROMUL SCHWARTZ-BARTTER
(hipersecreția inadecvată de ADH)

**Etiologie.** Sindromul Schwartz-Bartter se definește prin hipersecreția „inadecvată" de ADH, cu toate consecințele clinico-biologice ale acesteia.

Din acest punct de vedere este necesară următoarea distincție : spre deosebire de secreția „adecvată" a ADH (care răspunde unor stimuli fiziologici osmotici sau non-osmotici), hipersecreția „inadecvată" de ADH, definitorie pentru sindromul Schwartz-Bartter, nu răspunde unor stimuli fiziologici, nu are ca finalitate biologică normalizarea unor homeostazii perturbate și prin aceasta constituie o situație patologică.

*Tabelul 3.89*

**Principalele situații care pot antrena o hipersecreție inadecvată de ADH**

1. Boli ale sistemului nervos central :
   - meningite (purulente sau tuberculoase) ;
   - encefalite ;
   - tumori cerebrale și abcese ;
   - traumatisme craniocerebrale ;
   - sindrom Guillain-Barré ;
   - porfirie acută ș.a.
2. Tumori maligne :
   - carcinom bronșic ;
   - tumori duodenale și pancreatice ;
   - tumori timice ;
   - tumori de prostată.
3. Boli pulmonare (în afara carcinomului bronșic) :
   - pneumonia ;
   - tuberculoza pulmonară ;
   - aspergiloză pulmonară ;
   - reticulosarcomul mediastinal.
4. Boli endocrine :
   - boala Addison (ca mecanism asociat) ;
   - mixedem ;
   - hipofizectomie.
5. Cauze diverse :
   - intoxicație cu digitalice, tulbotamid, ocitocină ;
   - stări postoperatorii ;
   - polidipsie psihogenă ;
   - ventilație cu presiune pozitivă continuă ș.a.
6. Idiopatice

Tabelul 3.89 redă principalele situații care pot antrena o hipersecreție inadecvată de ADH (sindrom Schwartz-Bartter).

**Fiziopatologie.** Așa cum se poate urmări în fig. 3.95 hipersecreția inadecvată de ADH, prin permeabilizarea nefronului distal, are drept consecință directă creșterea reabsorbției renale de apă „osmotic liberă" $T_e(H_2O)$.

Aceasta determină expansionarea lichidelor extracelulare și instalarea unui bilanț hidric pozitiv (diureză inferioară aportului de lichide), cu creștere ponderală, în absența edemelor și hipertensiunii arteriale.

Expansionarea lichidelor extracelulare, în special pe versantul arterial al circulației sistemice, ar constitui stimulul capabil să pună în joc un ipotetic „factor 3 natriuretic" (noțiune propusă de De Wardener în 1961 și acceptată provizoriu de numeroşi autori), care ar bloca specific retroresorbţia de sodiu în tubul contort proximal.

Se realizează astfel o natriureză crescută, în ciuda hipoosmolarităţii extracelulare, cu creşterea consecutivă a osmolarităţii urinare şi pierderea posibilităţii renale de maximă diluţie a urinei.

Hiponatremia este consecinţa diluţiei (ca urmare a retroresorbţiei crescute de apă) şi, pe de altă parte, consecinţa natriurezei excesive (urmare a blocării retroresorbţiei de $Na^+$ prin „factorul 3 natriuretic").

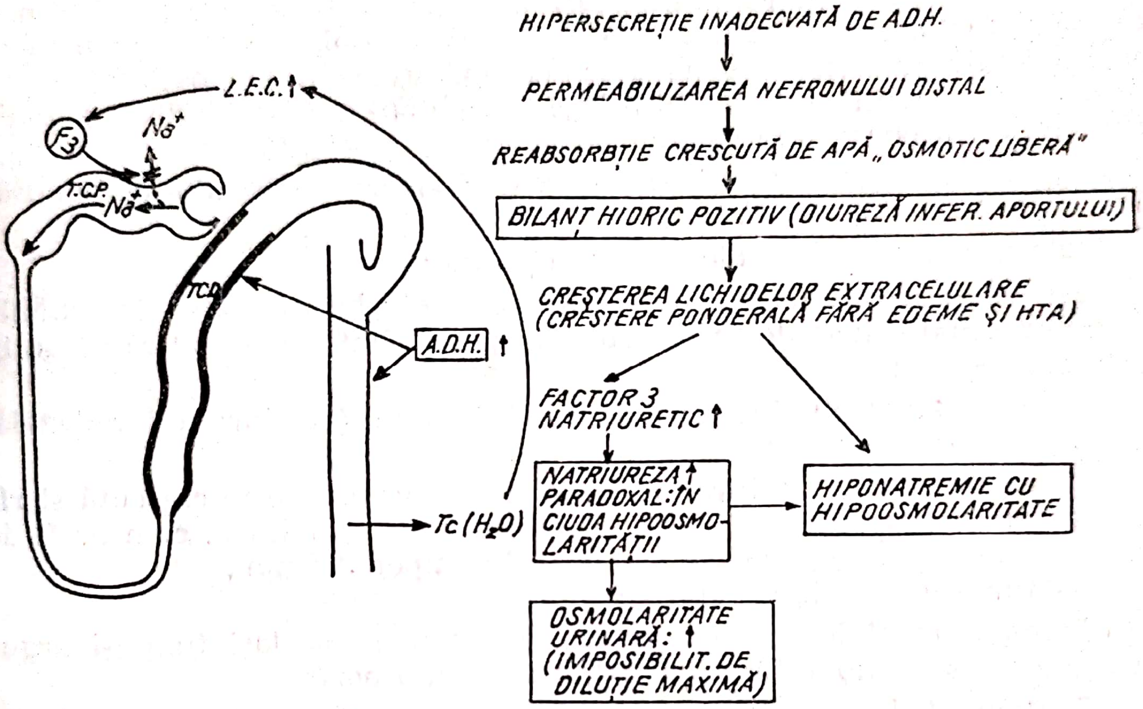

HIPERSECREŢIE INADECVATĂ DE A.D.H.
PERMEABILIZAREA NEFRONULUI DISTAL
REABSORBŢIE CRESCUTĂ DE APĂ „OSMOTIC LIBERĂ"
BILANŢ HIDRIC POZITIV (DIUREZĂ INFER. APORTULUI)
CREŞTEREA LICHIDELOR EXTRACELULARE (CREŞTERE PONDERALĂ FĂRĂ EDEME ŞI HTA)
FACTOR 3 NATRIURETIC ↑
NATRIUREZA ↑ PARADOXAL: ÎN CIUDA HIPOOSMOLARITĂŢII
HIPONATREMIE CU HIPOOSMOLARITATE
OSMOLARITATE URINARĂ: ↑ (IMPOSIBILIT. DE DILUŢIE MAXIMĂ)
L.E.C. ↑
F3
Na+
T.C.P.
Na+
TCD
A.D.H. ↑
Tc (H2O)

*Fig. 3.95.* **Fiziopatologia sindromului Schwartz-Bartter (în chenare, elementele necesare afirmării diagnosticului).**

Întrucît diluţia şi natriureza par a nu putea explica în totalitate hiponatremia, Schwartz, Kaye ş.a. au propus, ca mecanism accesoriu posibil, ipoteza unui transfer intracelular de sodiu, în paralel cu inactivarea osmotică a unei părţi din substanţele dizolvate în lichidul intracelular.

Rolul esenţial al „factorului 3 natriuretic" (posibil prin creşterea presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare) este susţinut de asemenea de faptul că hiponatremia nu poate fi corectată prin administrarea de sodiu, acesta eliminîndu-se prompt în urină.

Ar părea logic de presupus ca, în condiţiile expansionării extracelulare, hiponatremia să se datorească unui hipoaldosteronism secundar. Studiile arată însă că secreţia de aldosteron este normală dacă aportul de sodiu este menţinut în limite normale. De altfel, studiile experimentale arată că secreţia de aldosteron se adaptează specific aportului de sodiu, indiferent de starea de hidratare a animalului de experienţă (Langlot, Leménager). Dimpotrivă, activitatea plasmatică a sistemului renină-angiotensină, care se adaptează specific variaţiilor volemiei, este constant scăzută în sindromul Schwartz-Bartter.

**Tablou clinico-biologic.** Traducerea clinică a sindromului Schwartz-Bartter este, în general, săracă și puțin evocatoare în multe cazuri.

Pozitivarea bilanțului hidric se traduce prin creșterea ponderală fără edeme (posibile totuși rareori) și fără hipertensiune arterială. Astfel, în stadiile inițiale, cînd tulburările neurologice lipsesc, nimic altceva nu atrage de obicei atenția. Diureza în schimb este constant inferioară aportului lichidian.

O dată însă cu accentuarea hiponatremiei apar un număr de manifestări neuropsihice de severitate proporțională acestuia.

Astfel, la natremii de sub 120 mEq/l, prima tulburare este cel mai des inapetența, urmată de grețuri și vărsături. Bolnavul devine iritabil, prezintă tulburări de personalitate : necooperare, confuzie, ostilitate.

— La natremii de sub 110 mEq/l apar hipo- sau areflexie, hipotonie musculară, stupor, semnul Babinski, paralizii, mioclonii, convulsii.

— La valori ale natremiei între 90 și 105 mEq/l apar tulburări neurologice grave, comă, exitus.

Din punct de vedere biologic se constată :

— hiponatremie (clorul seric scade paralel ; bicarbonatul, în schimb, rămîne normal sau scade foarte puțin). Osmolaritatea plasmatică scade în consecință și ea ;

— în urină se elimină cantități mari de sodiu (natriureză paradoxală, în ciuda hiponatremiei) ;

— ca urmare a natriurezei osmolaritatea urinară este crescută și rinichiul pierde posibilitatea de diluție maximă a urinei, așa cum ar fi de așteptat, dată fiind expansiunea volemică și hiponatremia ;

— funcțiile renale și suprarenale sînt normale.

Elementele biologice enumerate constituie în același timp și argumentele indispensabile formulării diagnosticului pozitiv.

**Tratament.** 1 — Tratamentul va trebui să vizeze, pe de o parte, boala cauzală, mijloacele de tratament fiind diferite, în funcție de etiologie.

2 — Ca mijloace patogenice de tratament, elementele esențiale sînt :

a) restricția lichidiană care reprezintă modalitatea logică de tratament patogenic. Prin aceasta, cea mai mare parte a lichidelor se va retroresorbi în tubii renali proximali, cantitatea de ultrafiltrat care parvine la nivelul nefronului distal scade corespunzător și, ca atare, va scade retroresorbția distală excesivă de apă „osmotic liberă“, sub influența ADH.

Prin aceasta expansionarea lichidelor extracelulare scade și, consecutiv inhibiției „factorului 3 natriuretic“, se reia reabsorbția proximală de sodiu, cu normalizarea natremiei. Practic, la copil, aportul lichidian recomandat în acest caz este de 800—1 000 ml/m$^2$/zi ;

b) în tratamentul sindromului Schwartz-Bartter aportul de sodiu trebuie să fie liber. Restricția de sodiu antrenează hiperaldosteronism secundar, iar excesul de sodiu, fără a putea corecta natremia, este rapid eliminat în urină prin intermediul „factorului 3 natriuretic“ ;

c) dintre diuretice, singurele capabile să producă o diureză hipotonă sînt : Furosemid-ul, acidul etacrinic și manitolul. Ele constituie așadar un mijloc util de tratament, prin diureza apoasă pe care o induc și care tinde să restabilească volumul extracelular și osmolaritatea.

3 — Ca mijloace de tratament necesare uneori în situații de urgență, deși cu efect tranzitoriu, au fost propuse :

— perfuzia salină hipertonă (pentru corectarea temporară a natremiei) ;

— hemo- și peritoneodializa (pentru sustragerea de apă osmotic liberă).

4 — Ca modalitate încă experimentală de tratament se poate menționa utilizarea acidului 8-arginin-vasopresinoic, antagonist specific al ADH la nivelul receptorului său adenilciclaza.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BARJON P., MION H., MICHEL F. B., VIDAL J. — "Le syndrome de Schwartz-Bartter", *Poumon et Coeur*, 1971, XXVII, 2, 213.
2. BARTTER FR. C., SCHWARTZ W. B. — "The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone", *Amer. J. Med.*, 1967, 42, 790.
3. FEIGIN R., DODGE P. — "Bacterial meningitis : newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae", *Ped. Clin. N. Amer.*, 1976, 23, 3.
4. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C., OȘANU DOINA, TUDOR M. — „Sindromul Schwartz-Bartter", *Pediatria*, 1982, XXXI, 1, 85—96.
5. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Curs de pediatrie. Boli de metabolism", p. 490—493, Litografia I.M.F., București, 1982.

## 3.19. RAHITISMELE VITAMINO-D-REZISTENTE

### 3.19.1. DEFINIȚIA RAHITISMULUI

Sub denumirea de rahitism se include un grup de boli — cu interesare îndeosebi scheletică, dar și cu alte manifestări în afara acelora osoase — în relație cu cantitatea de metabolit activ al vitaminei D din organism sau cu acțiunile acestuia la nivelul organelor țintă și caracterizate prin :

- afectarea scheletului aflat în perioada de creștere (sinonim la adult, după încetarea procesului de creștere și maturizare osoasă — osteomalacia) ;
- tulburarea procesului normal de mineralizare a matricei osoase datorită perturbării concentrației de calciu și fosfor în lichidul extracelular, concentrație insuficientă pentru a întreține depozitarea acestor minerale la nivelul substanței organice a osului ;
- acumularea de țesut osteoid insuficient mineralizat ;
- reducerea rezistenței osului insuficient mineralizat care — chiar în condițiile încărcării statice normale — este caracterizat printr-o deformabilitate crescută, avînd drept rezultat deformările osoase caracteristice și, în formele severe, producerea de fracturi „pe os patologic" ;
- interesarea procesului normal de creștere și maturație scheletică ;
- alterarea funcțiilor altor organe și sisteme datorită deficitului de metabolit activ al vitaminei D : excitația neuromusculară, metabolismul

muscular, funcția respiratorie și cardiovasculară, apărarea antiinfecțioasă etc.

Etiologia și patogenia bolilor cuprinse sub această denumire este — conform datelor actuale — diversă.

### 3.19.2. DEFINIȚIA VITAMINO-D-REZISTENȚEI

Termenul de vitamino-D-rezistență este creat de clinică și a fost introdus o dată cu progresul cunoștințelor pediatrice în domeniu, care au definit natura carențială a marii majorități a cazurilor de rahitism și răspunsul favorabil al acestora la terapia cu vitamină D.

Diferențiindu-se prin rezistența terapeutică la vitamina D în principal, s-au conturat o serie de cazuri explicate patogenic prin perturbarea metabolismului vitaminei D sau prin rezistența organelor țintă la metabolitul activ al vitaminei D, avînd deci o altă natură decît cea carențială. În prezent cazurile de rahitism vitamino-D-rezistent se includ în rîndul bolilor de metabolism (atît sub forma clasică a „erorilor congenitale de metabolism“ cît și a unor boli ce implică perturbarea metabolismului vitaminei D).

În tabelul 3.90 sînt înfățișate sintetic, după A. Prader, caracterele vitamino-D-sensibilității și vitamino-D-rezistenței.

*Tabelul 3.90*

**Caracteristicile vitamino-D-sensibilității și vitamino-D-rezistenței**
(după A. Prader)

| *Rahitisme vitamino-D-sensibile* (în principal formele carențiale) | *Rahitisme vitamino-D-rezistente* |
|---|---|
| 1 ● răspuns bun (vindecare clinică, biologică și radiologică) la doze terapeutice standard de vitamină $D_3$ (300 000—600 000 u.i.)<br>2 ● nu există tendință de reapariție a manifestărilor scheletice active o dată afirmată vindecarea, cu condiția administrării de doze profilactice de vitamină $D_3$ (în general între 500 și 1 000 u.i./zi, în perioada de creștere) | ● absența răspunsului la dozele terapeutice uzuale de vitamină $D_3$;<br>● răspuns terapeutic la doze foarte mari de vitamină $D_3$ diferite în funcție de forma clinică;<br>● răspuns terapeutic adesea incomplet;<br>● pentru menținerea vindecării în formele stabilizate sînt necesare doze profilactice mult mai mari decît cele uzuale;<br>5 ● tendința de reapariție a manifestărilor scheletice active, uneori chiar în perioada de adult, condiționată de pubertate, sarcină, alăptare etc. |

Sensibilitatea la vitamină D se apreciază prin *testul terapeutic cu vitamină D* (sau derivați ai acesteia, de exemplu 25(OH)CC) : administrarea de vitamină D i.m. 200 000 u.i. × 3, la intervale de 48 de ore sau de 6 × 100 000 u.i. *per os* într-un interval de 24 ore sau de 5 000 u.i./zi *per os* timp de 6—8 săptămîni duce — în formele vitamino-D-sensibile — în 10—12 zile la normalizarea constantelor biochimice și apariția semnelor radiologice de vindecare în aproximativ 3 săptămîni. *Dacă „dozele de încărcare“ definite mai sus (în medie de 300 000—600 000 u.i. vitamină D) nu dau rezultatele scontate ele pot fi repetate. Dacă nici acum nu se realizează vindecarea, se ia în discuție posibilitatea unui rahitism vitamino-D-rezistent.*

## 3.19.3. DATELE ACTUALE PRIVIND METABOLISMUL NORMAL AL VITAMINEI D

### 3.19.3.1. SURSELE DE VITAMINĂ D PENTRU OM SÎNT :

- vitamina D produsă endogen (producerea de vitamină D se realizează la nivelul pielii, din precursorul 7-dehidrocolesterol-provitamina D, sub acțiunea radiației ultraviolete cu lungime de undă $\lambda = 296-310\ \mu m$) ;
- vitamina D de aport (provenită din aportul alimentar și suplimentarea medicamentoasă).

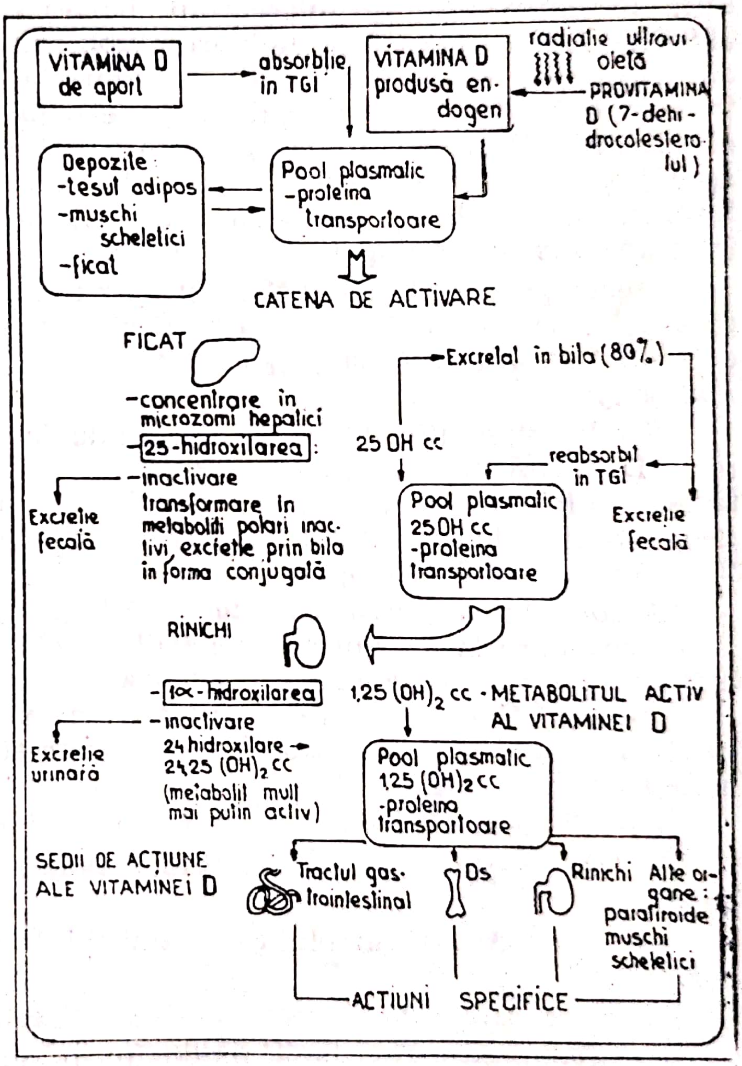

VITAMINA D de aport
absorbție în TGI
VITAMINA D produsă endogen
radiație ultraviolet
PROVITAMINA D (7-dehidrocolesterolul)
Depozite -țesut adipos -mușchi scheletici -ficat
Pool plasmatic -proteina transportoare
CATENA DE ACTIVARE
FICAT
-concentrare în microzomi hepatici
-25-hidroxilarea :
-inactivare transformare în metaboliți polari inactivi, excreție prin bilă în forma conjugată
Excreție fecală
Excretat în bilă (80%)
25 OH cc
reabsorbit în TGI
Pool plasmatic 25OH cc -proteina transportoare
Excreție fecală
RINICHI
-1α-hidroxilarea
-inactivare 24 hidroxilare → 24,25 (OH)₂ cc (metaboliți mult mai puțin activ)
Excreție urinară
1,25 (OH)₂ cc - METABOLITUL ACTIV AL VITAMINEI D
Pool plasmatic 1,25 (OH)₂ cc -proteina transportoare
SEDII DE ACȚIUNE ALE VITAMINEI D
Tractul gastrointestinal
Os
Rinichi
Alte organe: paratiroide mușchi scheletici
ACȚIUNI SPECIFICE

*Fig. 3.96.* Date actuale privind metabolismul normal al vitaminei D.

### 3.19.3.2. ABSORBȚIA VITAMINEI D

Se produce la nivelul tractului gastro-intestinal, legată de absorbția lipidelor. Prezența sărurilor biliare și a enzimelor lipolitice este principalul element limitativ al absorbției.

### 3.19.3.3. SOARTA VITAMINEI D DE APORT DUPĂ ABSORBȚIE

După pătrunderea în sînge, vitamina D de aport, ca și vitamina D produsă endogen, este *transportată* de o proteină transportoare specifică. Ea se concentrează în mod specific în țesutul adipos și — mai puțin — în mușchiul scheletic, organe ce constituie depozitele de vitamină D în organism ; concentrarea este activă și în microzomii hepatici, unde se produce prima etapă a activării.

### 3.19.3.4. CATENA DE ACTIVARE A VITAMINEI D

• *Prima etapă a activării* se produce la nivel hepatic, unde sub acțiunea 25-hidroxilazei din microzomii hepatici se formează 25(OH)CC. 25(OH)CC nu este suficient de hidrosolubil pentru a trece în plasmă : 80% din cantitatea de 25(OH)CC, ca și o proporție importantă a vitaminei D trece în bilă, apoi în intestin, de unde se reabsoarbe *(ciclul enterohepatic al vitaminei D)*. În condițiile unui aport oral masiv de vitamină D, tot la nivel hepatic, se produce și o inactivare a cantităților în exces prin transformarea în metaboliți mai polari, inactivi, care suferă o eliminare rapidă în bilă sub formă conjugată.

Trecut în plasmă, 25(OH)CC este preluat de o proteină transportoare specifică (care are o afinitate particulară pentru 25(OH)CC și o capacitate de fixare importantă, doar 3% din situs-urile fixatoare fiind în mod normal ocupate).

Nivelul plasmatic al 25(OH)CC depinde de situația depozitelor de vitamină D ale organismului (și — indirect — de aportul acestora), ca și de insolația din săptămînile precedente. Nivelul său variază mult în funcție de sezon, ca și de la individ la individ, valorile normale fiind cuprinse între 25—75 nM/l sau 8—30 ng/ml.

*A doua etapă a activării vitaminei D* se produce în rinichi, prin 1 α-hidroxilare la nivelul mitocondriilor celulelor tubulare renale, sub acțiunea 1 α-hidroxilazei asupra 25(OH)CC. Producerea metabolitului final — $1,25(OH)_2CC$ — este slabă cantitativ (aproximativ 1/300 din cantitatea totală de substrat) și este sub controlul diverselor elemente reglatoare ale metabolismului calcic :

— PTH este elementul cel mai activ în inducția enzimatică.

— $Ca_s$ (scăderea acestuia, prin acțiunea PTH determină activarea enzimei) ;

— P intracelular (nivelul crescut al P intracelular determină inducția enzimatică) ;

— concentrația de hormoni de creștere, estrogeni, prolactină ;

— nivelul de $1,25(OH)_2CC$ produs (prin mecanism feed back reglează activitatea enzimei).

*Produsul acestei etape de activare — $1,25(OH)_2CC$ — constituie metabolitul activ al vitaminei D și este hidrosolubil.*

Tot la nivel renal se produce și o reacție de inactivare : 24-hidroxilarea controlată de 24-hidroxilază, reacție biochimică ce constituie o cale alternativă de metabolizare cînd producerea $1,25(OH)_2CC$ nu mai este necesară.

Trecut în plasmă, 1,25$(OH)_2$CC este preluat de o proteină transportoare specifică. Nivelul său sanguin este foarte constant, avînd o valoare de adevărată constantă hormonală (la omul adult ~ 30 pg/ml).

### 3.19.3.5. ACȚIUNEA LA NIVELUL ORGANELOR ȚINTĂ

Ajuns la nivelul organelor țintă (tractul gastrointestinal, osul, rinichiul și probabil și alte organe), metabolitul activ al vitaminei D își exercită acțiunile sale specifice.

1. *La nivel intestinal.* Se admite în prezent că intestinul constituie sediul principal de acțiune al vitaminei D. Acțiunea vitaminei D se exercită îndeosebi la nivelul duodenului și jejunului. Funcția principală este de a favoriza absorbția Ca (ca și a P, nelegat însă de Ca).

Intervenția în mecanismele de absorbție a calciului la nivel intestinal se produce în asociere cu PTH, dar și în absența acestuia !

Referitor la detaliile cunoscute în prezent în legătură cu acțiunea de favorizare a absorbției intestinale de calciu sînt de făcut următoarele referiri (fig. 3.97) :

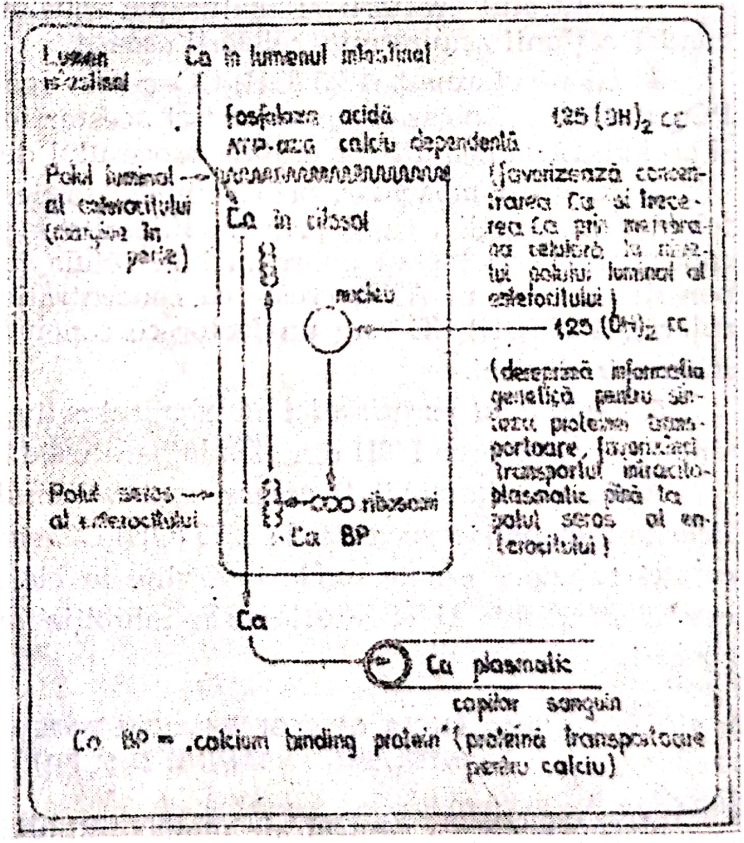

Lumen intestinal
Ca în lumenul intestinal
fosfataza acidă
ATP-aza calciu dependentă
1,25 $(OH)_2$ CC
Polul luminal al enterocitului (marginea în perie)
(favorizează concentrarea Ca și trecerea Ca prin membrana celulară la nivelul polului luminal al enterocitului)
Ca în citosol
nucleu
1,25 $(OH)_2$ CC
(derepresează informația genetică pentru sinteza proteinei transportoare, favorizînd transportul intracitoplasmatic pînă la polul seros al enterocitului)
Polul seros al enterocitului
ribozomi
Ca BP
Ca
Ca plasmatic
capilar sanguin
Ca BP = „calcium binding protein" (proteină transportoare pentru calciu)

*Fig. 3.97.* Acțiunea vitaminei D în absorbția calciului la nivelul intestinului.

— prin activarea fosfatazei acide, ca și a ATP-azei calciu dependente, 1,25 $(OH)_2$CC favorizează concentrația Ca și trecerea acestuia prin membrana celulară din intestin, la nivelul polului luminal al enterocitului ;

— transportul intracitoplasmatic al Ca pînă la polul seros al enterocitului, ca și trecerea în plasmă a acestuia sînt sub dependența proteinei transportoare de calciu („calcium binding protein"). 1,25 $(OH)_2CC$ dereprimă informația genetică pentru sinteza proteinei transportoare de calciu în ribozomii enterocitului, activînd procesul de transport al Ca prin celulă pînă în sînge.

2. *La nivel scheletic* metabolitul activ al vitaminei D este implicat în :

— mobilizarea calciului din os, în acțiune cu PTH („acțiunea permisivă a vitaminei D pentru PTH"). Ea se realizează prin favorizarea transformării proosteoclaștilor în osteoclaști (proces denumit „activare") de care depinde mobilizarea crescută de calciu din os și creșterea concentrației sale extracelulare ;

— favorizarea depunerii de Ca în matricea osoasă prin concentrarea fosfatului de calciu amorf la nivelul frontului de osificare (la nivelul condrocitelor și osteoblaștilor) ;

— producerea de modificări metabolice locale care favorizează depunerea de Ca în matricea osoasă (creșterea concentrației locale de acid citric, modificarea activității fosfatazelor acide și a fosfatazelor alcaline din os etc.) ;

— controlul creșterii și maturației scheletice normale, probabil secundar acțiunii asupra mineralizării osoase.

3. *La nivel renal,* 1,25 $(OH)_2CC$ crește reabsorbția tubulară a Ca și $PO_4$, ducînd la sporirea concentrației acestor ioni în lichidul extracelular și creînd astfel condiții favorabile procesului de osificare normală.

4. *La nivel muscular,* prin acțiunea sa de favorizare a sintezei proteinelor contractile, ca și prin modificările metabolice locale (creșterea concentrației de fosfați anorganici în celula musculară, creșterea încorporării acestora în ATP, creșterea concentrației de ATP în celula musculară), 1,25 $(OH)_2CC$ este un factor ce concură la menținerea tonusului muscular normal.

5. *La nivelul paratiroidei* metabolitul activ al vitaminei D controlează sinteza și eliberarea PTH din glanda paratiroidă.

*Acțiunea vitaminei D asupra metabolismului celular normal.* Modificările metabolice produse de 1,25 $(OH)_2CC$ sînt mai evidente la nivelul celulei tubulare renale, unde intervine în ciclul acizilor tricarboxilici, crește citratemia și citraturia prin inhibiția oxidării citraților în mitocondrii.

### 3.19.3.6. BUCLA DE REGLARE A CALCEMIEI IMPLICÎND INTERVENȚIA VITAMINEI D ȘI PTH

Mecanismele de control ale metabolismului fosfocalcic acționează în mod integrat în menținerea concentrațiilor normale în lichidul extracelular al Ca și P, ioni importanți, în osificare și alte numeroase funcții fiziologice. Analiza buclei de reglare a calcemiei procură următoarele informații importante pentru înțelegerea patogeniei rahitismelor.

Stimulul inițial este reprezentat de tendința de scădere a calcemiei ; prin intermediul unor receptori, care nu sînt încă bine precizați, intervine secreția crescută de PTH la nivelul paratiroidei. În consecință, se produc următoarele acțiuni care tind la restabilirea calcemiei :

— mobilizarea crescută a calciului de la nivelul depozitelor scheletice ;

— acțiunea directă, la nivel renal, de creștere a reabsorbției tubulare a Ca și scăderea reabsorbției tubulare a P, ceea ce tinde să restabilească și raportul Ca/P normal ;

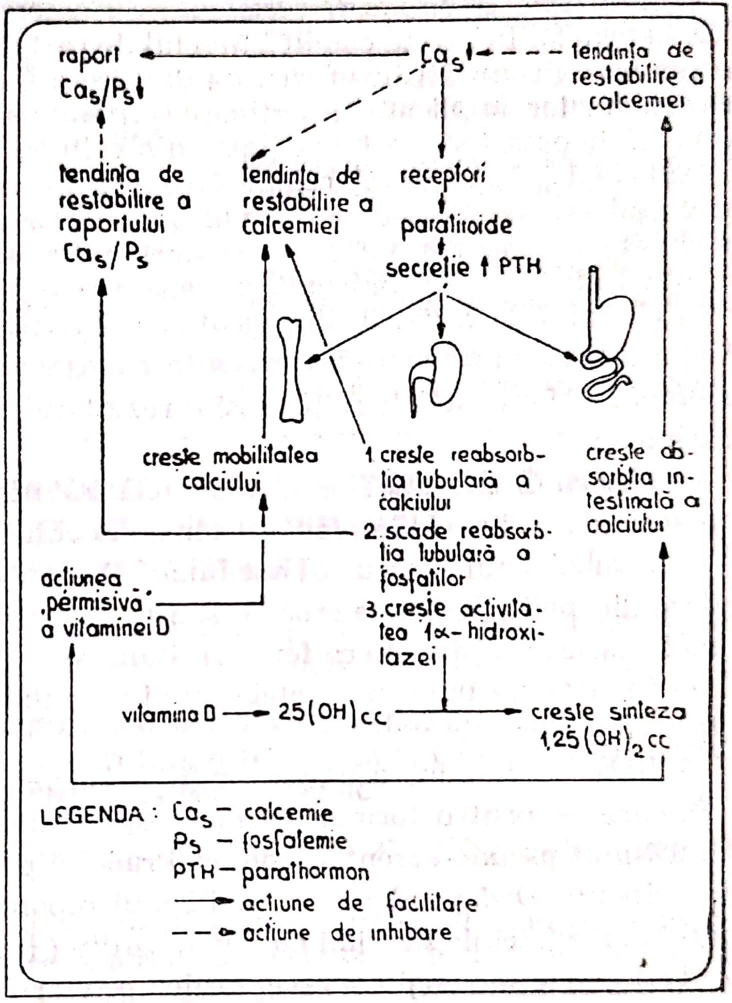

raport
$Ca_s/P_s$↓
$Ca_s$↓
tendința de restabilire a calcemiei
tendința de restabilire a raportului $Ca_s/P_s$
tendința de restabilire a calcemiei
receptori
paratiroide
secreție ↑ PTH
crește mobilitatea calciului
1. crește reabsorbția tubulară a calciului
2. scade reabsorbția tubulară a fosfaților
3. crește activitatea 1α-hidroxilazei
crește absorbția intestinală a calciului
acțiunea „permisivă" a vitaminei D
vitamina D
25(OH)cc
crește sinteza 1,25(OH)$_2$cc
LEGENDA : $Ca_s$ – calcemie
$P_s$ – fosfatemie
PTH – parathormon
acțiune de facilitare
acțiune de inhibare

*Fig. 3.98.* Bucla de reglare a calcemiei implicînd vitamina D și parathormonul.

— acțiunea de facilitare a 1 α-hidroxilazei renale, prin care se produc cantități sporite de metabolit activ al vitaminei D ; în consecință se produc alte modificări care tind la restabilirea calcemiei : creșterea absorbției intestinale a calciului, acțiunea „permisivă" a vitaminei D pentru funcția de mobilizare a Ca și P exercitată de PTH la nivelul scheletului, favorizarea reabsorbției tubulare a Ca și P etc.

Dacă mecanismele puse în joc reușesc restabilirea calcemiei și a raportului Ca/P, acțiunea la nivelul receptorilor ce sesizează variațiile calcemiei determină prin mecanism feed back întreruperea funcțiilor buclei de reglare a calcemiei.

## 3.19.4. MECANISME PATOGENICE IMPLICATE ÎN PRODUCEREA RAHITISMELOR VITAMINO-D-REZISTENTE

Conform datelor cunoscute în prezent, rahitismele vitamino-D-rezistente sînt rezultatul unei multitudini de mecanisme patogenice, care pot fi astfel sistematizate :

- *Rahitisme vitamino-D-rezistente cu catenă de activare a vitaminei D anormală.* În aceste condiții nivelul de metabolit activ al vitaminei D este produs în cantități insuficiente ; din această categorie fac parte deficitele enzimelor implicate în activarea vitaminei D : 25 hidroxilaza microzomală hepatică și 1 α-hidroxilaza din celulele tubulare renale. Numai deficitul de 1 α-hidroxilază renală apare să fie rezultatul unei mutante genice majore, constituind rahitismul pseudocarențial comun Prader-Illig-Haierli, tip I Royer, boală cu caracter familial și transmisie autosomal-recesivă. Deficiența 1 α-hidroxilării renale este implicată însă și în rahitismul vitamino-D-rezistent din insuficiența renală cronică.

- *Rahitisme vitamino-D-rezistente cu catenă de activare normală a vitaminei D.* Manifestările rahitice sînt rezultatul următoarelor mecanisme patogenice :

— absorbția deficitară a vitaminei D (rahitismele vitamino-D-rezistente secundare din sindroamele de malabsorbție cu steatoree) ;

— catabolismul crescut al vitaminei D la nivel hepatic (formele secundare din bolile hepatice cronice sau în cursul tratamentului prelungit cu unele anticonvulsivante ca fenobarbitalul și fenitoina) ;

— intervenția unor antimetaboliți ai vitaminei D, ca în unele tumori ale țesutului conjunctiv ;

— lipsa de răspuns a organelor-țintă la metabolitul activ al vitaminei D, care — pentru formele primare de rahitism vitamino-D-rezistent ca rahitismul pseudo-carențial comun Prader tip II Royer (forma sporadică, "vitamin D dependency"), rahitismul hipofosfatemic familial, rahitismul hipofosfatemic familial cu debut tardiv (± glicinurie) se postulează a se datora unei anomalii a receptorilor celulari pentru vitamina D, posibil datorată sintezei anormale a proteinelor specifice ca rezultat al unor mutații genice unice majore. Rezistența organelor țintă la vitamina D a fost implicată și în patogenia rahitismelor vitamino-D-rezistente secundare din acidoza tubulară renală, sindromul De Toni — Debré — Fanconi, cistinoza, tirozinoza, sindromul Lowe, boala Wilson, dar mecanismele intime nu sînt precizate ;

— mecanisme patogenice necunoscute în prezent, ca în cazul rahitismelor vitamino-D-rezistente secundare din neurofibromatoză și displazia fibroasă poliostotică (Albright).

Tabelul 3.91 reprezintă sinteza cunoștințelor actuale privind patogenia rahitismelor vitamino-D-rezistente.

Tabelul 3.91

**Mecanisme patogenice în rahitismele vitamino-D-rezistente**

| *Rahitisme vitamino-D-rezistente primare* | *Rahitisme vitamino-D-rezistente secundare* |
|---|---|
| ● *Deficitul de 1α-hidroxilază renală*<br>Rahitismul pseudocarențial Prader, tip I Royer (forma familială, mod de transmisie autosomal recesiv, deficitul enzimatic pare a fi rezultatul unei mutații genice unice majore)<br>● *Lipsa de răspuns a organelor țintă la metabolitul activ al vitaminei D:*<br>— Rahitismul pseudocarențial Prader, tip II Royer (forma sporadică, vitamino-D-dependența)<br>— Rahitismul hipofosfatemic familial (cu transmisie dominantă x-linkată; se postulează o anomalie de sinteză a proteinelor specifice ale receptorilor celulari pentru vitamină D ca urmare a mutațiilor genice unice majore<br>— Rahitismul hipofosfatemic familial cu debut tardiv (± glicinurie) | ● *Absorbția deficitară a vitaminei D la nivel intestinal:* sindroamele de malabsorbție cu steatoree<br>● *Deficitul 25-hidroxilării hepatice:* hepatopatiile cronice, hepatita neonatală<br>● *Deficitul 1 α-hidroxilării renale:* insuficiența renală cronică<br>● *Catabolism crescut al vitaminei D la nivel hepatic:* tratament prelungit cu anticonvulsivante<br>● *Prezența unor „antimetaboliți" ai vitaminei D:* tumorile țesutului conjunctiv<br>● *Lipsa de răspuns a organelor țintă la metabolitul activ al vitaminei D:* acidoza tubulară renală, sindromul De Toni-Debré-Fanconi, cistinoza, tirozinoza, sindromul Lowe, boala Wilson<br>● *Mecanisme necunoscute în prezent:* neurofibromatoza, displazia fibroasă poliostotică (Albright) |

## 3.19.5. FIZIOPATOLOGIA MANIFESTĂRILOR CLINICE ȘI BIOLOGICE DIN RAHITISMELE VITAMINO-D-REZISTENTE

Pornind de la cele două mecanisme patogenice principale secvența perturbărilor biologice și a manifestărilor clinice este următoarea:

### 3.19.5.1. PRODUCEREA INSUFICIENTĂ DE METABOLIT ACTIV AL VITAMINEI D [1,25 $(OH)_2CC$], CA ȘI CATABOLISMUL CRESCUT AL VITAMINEI D LA NIVEL HEPATIC

Au drept consecință nivele scăzute de 1,25 $(OH)_2CC$ în sînge și la nivelul organelor țintă:

- la nivel intestinal, sinteza insuficientă a proteinei transportoare specifice pentru calciu duce la absorbție scăzută a Ca și în consecință hipocalcemie; hipocalcemia — în speță scăderea fracțiunii ionizate a Ca seric — este responsabilă de producerea tetaniei rahitogene, ca și de hipersecreția de parathormon, care se traduce prin semne radiologice și biologice de hiperparatiroidism secundar;
- la nivel renal se realizează o tendință de hipercalciurie și fosfaturie; acțiunea hiperparatiroidismului secundar tinde să crească — compensator — reabsorbția calciului și fosforului, în vederea corectării în principal a calcemiei;
- nivelul scăzut de metabolit activ al vitaminei D determină la nivel muscular hipotonia musculară rahitică;
- la nivel scheletic, deficitul de metabolit activ al vitaminei D determină o multitudine de efecte patologice:
  - — concentrație insuficientă de anioni (Ca, P) necesari calcificării matricei osoase;

— concentrație insuficientă de fosfat de calciu amorf la nivelul frontului de osificare, ceea ce are efecte negative asupra depunerii calciului la nivelul matricei osoase ;
— perturbarea modificărilor metabolice locale care condiționează depunerea Ca în matricea osoasă ;
— alterarea controlului asupra creșterii și maturației scheletice* pe care-l exercită în mod normal 1,25 $(OH)_2CC$, probabil secundar acțiunii asupra mineralizării osoase ;
— osificarea insuficientă a matricei osoase normal sintetizate și normală calitativ ;
— acumulare în exces de țesut osteoid (necalcificat) ;
— deformabilitate osoasă crescută responsabilă de deformările rahitice și de producerea fracturilor pe os patologic.

### 3.19.5.2. LIPSA DE RĂSPUNS AL ORGANELOR ȚINTĂ LA VITAMINA D

Aceasta se constată în rahitismele vitamino-D-rezistente cu catenă normală de activare a vitaminei D, în care concentrația serică a 1,25 $(OH)_2CC$ este normală sau chiar crescută ; în acest caz se inițiază următoarea secvență patologică :

- la nivel renal, reabsorbția fracțională a fosfaților din urina tubulară este scăzută, ceea ce explică, parțial hipofosfatemia caracteristică ;
- pentru rahitismul hipofosfatemic familial, în care hipofosfatemia severă este precoce și caracteristică, se postulează intervenția și a absorbției intestinale scăzute a fosforului ;
- hipofosfatemia conduce la realizarea unei concentrații insuficiente a acestui anion pentru mineralizare (produs Ca × P scăzut) și mineralizare insuficientă a matricei osoase normal formate și normală calitativ ;
- acumularea în exces de țesut osteoid necalcificat explică deformabilitatea osoasă crescută, responsabilă pentru deformările osoase caracteristice și apariția fracturilor pe os patologic.

Din prezentarea tulburărilor fiziopatologice ce rezultă ca urmare a producerii insuficiente de metabolit activ al vitaminei D sau a lipsei de răspuns a organelor țintă la vitamina D, pot fi explicate următoarele diferențe clinice și biologice între cele 2 forme principale de rahitism vitamino-D-rezistent „primar" :

■ *Rahitismul pseudocarențial Prader, tip I Royer* (forma familială), realizat prin producerea insuficientă de 1,25 $(OH)_2CC$ se caracterizează printr-o serie de manifestări comune cu rahitismul carențial :

- tendința la hipocalcemie ;
- prezența tetaniei rahitogene ;
- hipotonia musculară importantă ;
- scăderea rezistenței la infecții.

■ *Rahitismul hipofosfatemic familial (Albright)*, definit prin lipsa de răspuns a organelor țintă la metabolitul activ al vitaminei D, are următoarele caracteristici distincte :

- prezența — precoce și de un grad sever — a hipofosfatemiei ;
- absența — sau prezența doar în grad moderat — a hipocalcemiei ;

---

* Pe plan clinic se traduce prin hipostatură („nanismul rahitic").

- absența manifestărilor de tetanie rahitogenă, a hipotoniei musculare rahitice și a scăderii rezistenței la infecții.

Deși manifestările scheletice prezintă o serie de deosebiri în cele două forme de rahitism vitamino-D-rezistent discutate anterior (vezi mai jos), au însă în comun caracteristicile vitamino-D-rezistenței :

— severitatea manifestărilor scheletice (cu deformări osoase rahitice importante, hipostatură și prezența fracturilor pe os patologic) ca și a tabloului radiologic (vezi fig. 3.100 și 3.101) ;

— ameliorarea sau stabilizarea leziunilor scheletice doar la doze foarte mari de vitamină D ;

— tendința la recidivă în absența administrării profilactice de doze mari de vitamină D, sau cu ocazia unor situații fiziologice definite (pubertate, sarcină sau alăptare la vîrsta adultă).

Fără a insista, subliniem că există încă numeroase aspecte patogenice și fiziopatologice incomplet elucidate în rahitismele vitamino-D-rezistente.

## 3.19.6. CLASIFICAREA RAHITISMELOR VITAMINO-D-REZISTENTE ȘI PREZENTAREA UNOR FORME CLINICE MAI IMPORTANTE

### 3.19.6.1. RAHITISME VITAMINO-D-REZISTENTE „PRIMITIVE"*

#### 3.19.6.1.1. RAHITISMUL HIPOFOSFATEMIC EREDITAR (FAMILIAL), ALBRIGHT

Sinonimii : diabet fosfatic Fanconi-Girardet, rahitism tubular renal (Dent), hipofosfatemie comună (Royer), hipofosfatemia primară (Harrison).

*Date epidemiologice.* Este cea mai frecventă formă de rahitism vitamino-D-rezistent. Incidență ≃ 1/25 000 noi-născuți vii (Prader). Sexul feminin este interesat de 2 ori mai frecvent, simptomatologia clinică este mai gravă însă la băieți.

*Etiopatogenie.* Este o boală cu mecanism genetic de producere, probabil ca urmare a unei mutații monogenice majore. S-au descris mai multe modalități de transmitere :

- dominantă, legat de sex (cel mai frecvent) ;
- autosomal dominantă ;
- autosomal recesivă.

Harrison ridică posibilitatea apariției și a unor cazuri sporadice, explicate fie prin intervenția unei mutații genice „proaspete" (fresh), fie a unei gene X-linkate neexprimate pînă în acel moment.

Expresivitatea genei demonstrează o mare variabilitate de la purtători inaparenți pînă la forme grave, cu deformări osoase importante, în cadrul unei aceleiași familii observată pe mai multe generații.

Patogenia bolii, deși incomplet elucidată, pare a fi legată de lipsa de răspuns a organelor țintă (și în principal a tubului renal) la efectele fiziologice ale metabolitului activ al vitaminei D (fig. 3.99).

*Tablou clinic. Debutul* manifestărilor se produce în al 2-lea an de viață, odată cu mersul. Manifestările inițiale sînt : întîrzierea creșterii scheletice (care conduce în final la un nanism dizarmonic, cu interesare predominantă a membrelor) și instalarea deformațiilor osoase ale membrelor inferioare.

---

* Termenul de „primitiv" se referă la faptul că aceste forme de rahitism vitamino-D-rezistent nu apar în cadrul altor îmbolnăviri primare, ca de ex. tubulopatiile cronice, insuficiența renală cronică etc.

În *perioada de stare*, elementele esențiale ale tabloului clinic sînt reprezentate de :

- *deformările scheletice*, predominante la nivelul membrelor inferioare și coloanei vertebrale dorsolombare ; deformările la nivelul genunchilor pot realiza aspectul de *genu valgum*, *genu varum* (bilaterale sau asimetrice), *genu recurvatum*. Datorită încărcării statice, femurul se încurbează, ducînd la apariția coapselor arcuate. Deformările nivelului extremității proximale a femurului conduc la aspectul de *coxa vara*, exprimat prin întîrzierea instalării mersului și aspectul de „mers legănat".

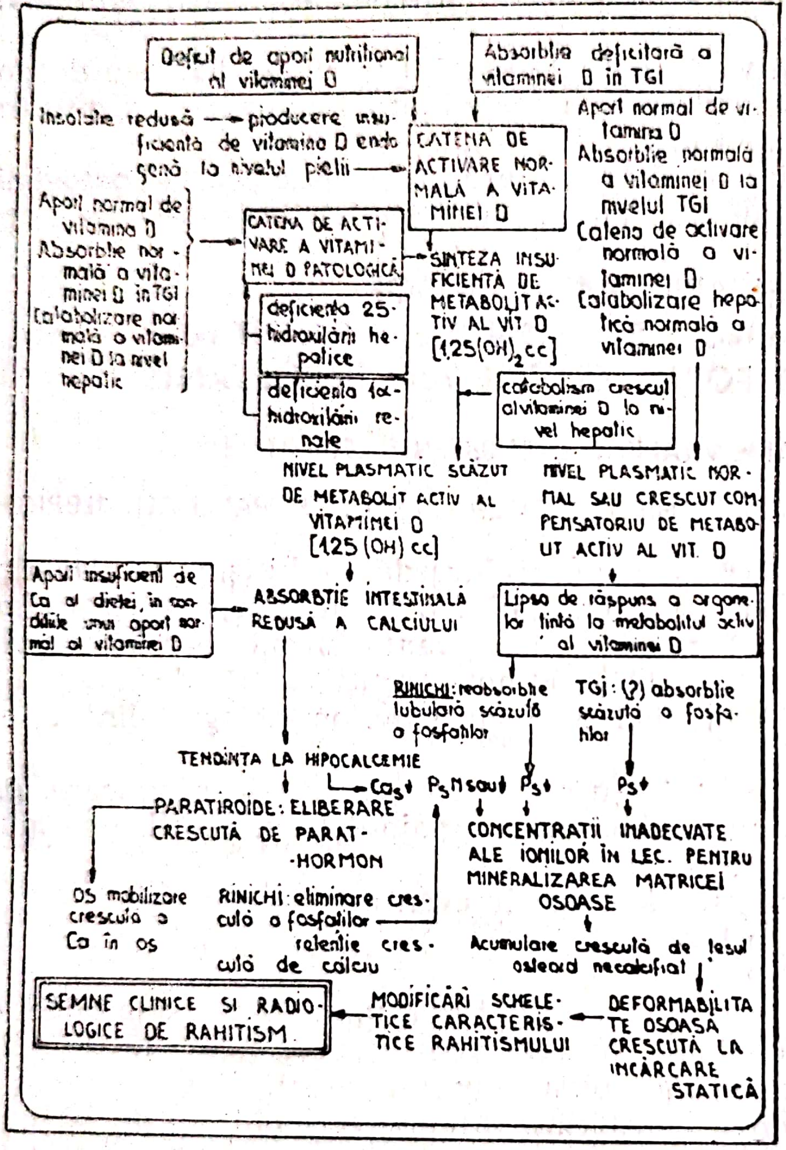

Deficit de aport nutrițional al vitaminei D
Absorbția deficitară a vitaminei D în TGI
Insolație redusă → producere insuficientă de vitamina D endogenă la nivelul pielii
CATENA DE ACTIVARE NORMALĂ A VITAMINEI D
Aport normal de vitamina D
Absorbție normală a vitaminei D la nivelul TGI
Catena de activare normală a vitaminei D
Catabolizare hepatică normală a vitaminei D
Aport normal de vitamina D
Absorbție normală a vitaminei D în TGI
Catabolizare normală a vitaminei D la nivel hepatic
CATENA DE ACTIVARE A VITAMINEI D PATOLOGICĂ
deficiența 25-hidroxilării hepatice
deficiența 1α-hidroxilării renale
SINTEZA INSUFICIENTĂ DE METABOLIT ACTIV AL VIT D [1,25(OH)$_2$cc]
catabolism crescut al vitaminei D la nivel hepatic
NIVEL PLASMATIC SCĂZUT DE METABOLIT ACTIV AL VITAMINEI D [1,25 (OH) cc]
NIVEL PLASMATIC NORMAL SAU CRESCUT COMPENSATORIU DE METABOLIT ACTIV AL VIT. D
Aport insuficient de Ca al dietei, în condițiile unui aport normal al vitaminei D
ABSORBȚIE INTESTINALĂ REDUSĂ A CALCIULUI
Lipsa de răspuns a organelor țintă la metabolitul activ al vitaminei D
RINICHI: reabsorbție tubulară scăzută a fosfaților
TGI: (?) absorbție scăzută a fosfaților
TENDINȚA LA HIPOCALCEMIE
$Ca_s$↓ $P_s$N sau↓ $P_s$↓
$P_s$↓
PARATIROIDE: ELIBERARE CRESCUTĂ DE PARAT-HORMON
CONCENTRAȚII INADECVATE ALE IONILOR ÎN LEC. PENTRU MINERALIZAREA MATRICEI OSOASE
OS mobilizare crescută a Ca în os
RINICHI: eliminare crescută a fosfaților
retenție crescută de calciu
Acumulare crescută de țesut osteoid necalcifiat
SEMNE CLINICE ȘI RADIOLOGICE DE RAHITISM
MODIFICĂRI SCHELETICE CARACTERISTICE RAHITISMULUI
DEFORMABILITATE OSOASĂ CRESCUTĂ LA ÎNCĂRCARE STATICĂ

*Fig. 3.99.* Patogenia formelor de rahitism cunoscute în prezent.

Coloana vertebrală prezintă lordoză pronunțată și cifoscolioză ; la nivelul toracelui se notează prezența mătăniilor condrocostale.

Erupția dentară urmează cronologia normală, căderea dentiției primare este uneori grăbită. Nu există tulburări ale smalțului dentar.

Cum s-a subliniat anterior, se remarcă absenţa hipotoniei musculare caracteristice rahitismului şi a scăderii rezistenţei la infecţii.

Uneori sînt prezente anomalii morfologice evidenţiabile la nivelul craniului (craniu dolicocefal, frunte bombată, nas mic, de tip imatur, cu rădăcina lăţită, poziţie antimongoliană a fantelor palpebrale), albinism, alopecie, craniostenoză.

Complicaţiile comune rahitismului carenţial — tetania, fracturile — sînt rare.

*Tablou radiologic.* Modificările radiologice (fig. 3.100 şi 3.101) sînt predominante la nivelul zonei metafizo-epifizare şi seamănă cu acelea din rahitismul carenţial sever, de care se deosebesc prin :

- intensitatea deformărilor osoase la nivelul membrelor inferioare ;
- modificările caracteristice ale structurii osoase : trabecule osoase dense, spaţiate, realizînd un aspect de „ochiuri de plasă" sau pseudochiste, aspect persistent şi după tratament şi la vîrsta de adult ;
- raritatea pseudofracturilor Milkmann-Looser.

Aspectul radiologic cel mai caracteristic se găseşte la nivelul pumnilor, genunchilor şi articulaţiilor tibiotarsiene.

*Semne biologice.* • *Modificarea biochimică patognomonică o constituie hipofosfatemia.* Aceasta precede apariţia manifestărilor clinice, fiind prezentă din primele luni de viaţă (marker biochimic !), permite screening-ul neonatal într-o familie cu anamneză pozitivă), este severă (valorile uzual întîlnite sînt între 3—4 mg% în perioada 0—3 luni, 2—3 mg% la sugar, 1—2 mg% la adolescent !) şi prezintă o rezistenţă caracteristică la terapia cu vitamina D (cu doze mari de vitamină D se obţine vindecarea radiologică, dar nivelele fosfatemiei rămîn scăzute).

- Calcemia este normală sau uşor scăzută ; absorbţia intestinală a Ca scăzută (dar se corectează cu doze mari de vitamină D), eliminarea fecală a calciului este crescută.
- Absorbţia intestinală a fosforului este scăzută, excreţia fecală a P şi — în special — fosfaturia sînt marcat crescute ; reabsorbţia tubulară a fosforului este în mod caracteristic scăzută (TRP % ↓ , TmP ↓ , clearance-ul fosfaţilor ↑ )*.
- Fosfatazele alcaline serice sînt mult crescute.
- Nivelele sanguine ale PTH sînt normale sau crescute.
- Absorbţia şi activarea vitaminei D sînt normale (nivel de activitate normal al enzimelor care asigură 25 hidroxilarea hepatică şi 1 α-hidroxilarea renală).

*Diagnosticul pozitiv* se stabileşte pe baza datelor înfăţişate în tabelul 3.92.

*Diagnosticul diferenţial :*

- îndepărtarea rahitismului carenţial prin stabilirea vitamino-D-rezistenţei (testul terapeutic cu vitamină D) ;
- diferenţierea de :

— alte forme de rahitism vitamino-D-rezistente primare (vezi mai jos) ;
— alte forme — secundare — de rahitism vitamino-D-rezistente (din

---

* Funcţionalitatea tubulară şi glomerulară renală sînt, în rest, normale, iar echilibrul acidobazic, hidroelectrolitic şi aminoaciduria sînt în limite normale. Se notează uneori glicozurie.

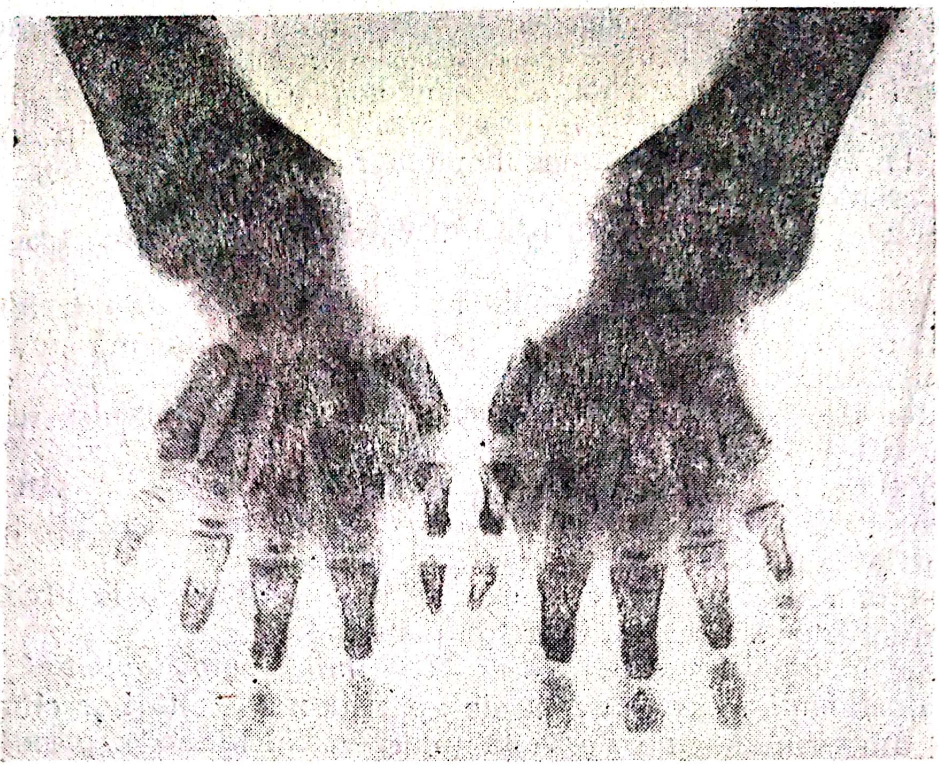


*Fig. 3.100.* Rahitism vitamino-D-rezistent hipofosfatemic familial. Lățirea metafizelor în formă de cupă ; lățirea zonelor de creștere ; demineralizarea nucleilor osoși epifizari. Demineralizare intensă cu structură areolară metafizo-diafizară (colecție I. N. Balaban).

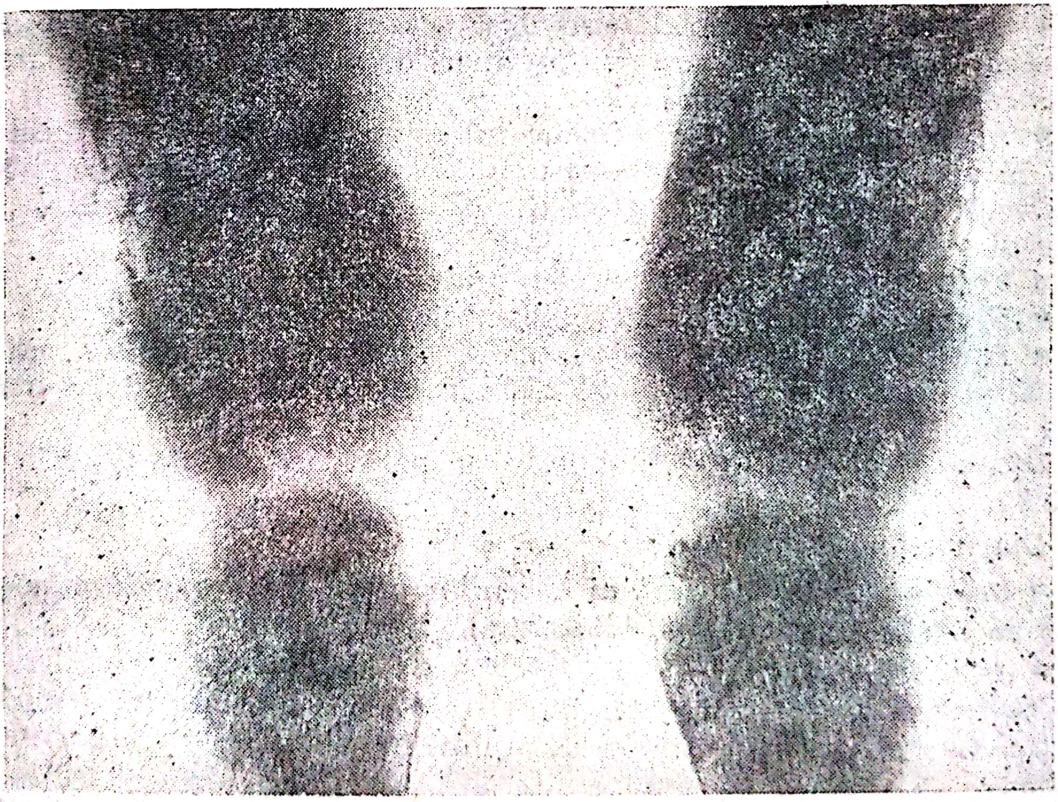


*Fig. 3.101.* Rahitism vitamino-D-rezistent hipofosfatemic familial. Modificări importante ale tramei osoase cu aspect de trabecule osoase dense, spațiate, realizînd un aspect de „ochiuri de plasă" ; aspect de cupă a metafizelor osoase ; zonele de creștere sînt lărgite, nucleii osoși epifizari sînt demineralizați și au contur și formă neregulată (colecție I. N. Balaban).

*Tabelul 3.92*

### Elementele de diagnostic pozitiv în rahitismul vitamino-D-rezistent hipofosfatemic ereditar

1. *Anamneză :*
   - cazuri similare în familie
2. *Clinic :*
   - debutul manifestărilor rahitice în al 2-lea an de viață ;
   - întîrziere de creștere a scheletului care duce la nanism dizarmonic (cu membre scurte) ;
   - modificările scheletice sînt dominate de deformările osoase, care au predilecție pentru membrele inferioare și coloana vertebrală (genu valgum, genu varum, genu recurvatum, coapse arcuate, coxa valga, hiperlordoză, scolioză) ;
   - tonus muscular normal ;
   - absența tetaniei și fracturilor pe os patologic ;
   - asociere uneori cu modificări morfologice craniene (dolicocefalie, frunte bombată, nas mic, imatur, cu rădăcina lățită, fante palpebrale dispuse antimongolian), alopecie, albinism, craniostenoză
3. *Biologic :*
   - hipofosfatemie importantă, precoce (debut în primele luni de viață, înaintea modificărilor scheletice) ;
   - calcemie normală sau ușor scăzută ;
   - FAS crescute ;
   - absorbția intestinală a fosforului scăzută, excreția de fosfor fecal crescută, fosfaturie ($ClPO_4$ ↑, TRP ↓, TmP ↓)
   - absorbția intestinală a vitaminei D normală, 1-hidroxilarea și 25-hidroxilarea vitaminei D normale, răspunsul organului țintă (tub renal) la 1,25 $(OH)_2$CC scăzut ;
   - nivelurile PTH normale sau crescute
4. *Radiologic :*
   - modificări osoase la nivelul zonei metafizo-epifizare similare cu acelea din rahitismul carențial sever ;
   - deformări osoase ale oaselor lungi de la nivelul membrelor inferioare, îngroșarea corticalei în concavitatea oaselor deformate ;
   - aspect patognomonic al tramei osoase, de „ochiuri de plasă“, pseudochistic persistă și în fazele inactive, la adult !
   - pseudofracturi (zone Milkman-Looser) rare
5. *Histologic :* (biopsie osoasă)
   - modificări similare cu cele din rahitism în metafiza oaselor lungi ;
   - prezența (patognomonică ?) a lacunelor mari periosteocitare în compacta oaselor lungi
6. *Răspuns terapeutic :*
   - absorbția calciului și modificările osoase rahitice răspund favorabil la doze mari de vitamină D ; clearance-ul fosfaților și fosfatemia redusă rămîn neinfluențate
7. *Evoluția :*
   - cronică, persistența activității pînă la vîrsta de adolescent. Sarcina și lactația pot reactiva boala. Uneori activitatea se reia după decada a 4-a (osteomalacie la adult)

malabsorbție cu steatoree, insuficiență renală cronică, tubulopatiile congenitale etc.) ;

— bolile osoase sistemice care mimează rahitismul (condrodistrofiile ereditare, hipofosfatazia ereditară etc.).

*Evoluția și prognosticul* sînt marcate de :

- dificultăți terapeutice (vezi mai jos) ;
- evoluția cronică a manifestărilor rahitice, boala fiind activă pînă la adolescență, cînd intră într-o perioadă de acalmie ; sarcina și lactația pot constitui însă perioade de reactivare, iar la unii bolnavi — în jurul vîrstei de 40 de ani — pot apare semne de osteomalacie ;

- deformările osoase, care pot conduce la infirmitate și hipostatură (nanism dizarmonic).

*Tratamentul* constă în :

### Utilizarea dozelor mari de vitamină D

Se pot întrebuința următoarele scheme terapeutice :

- administrarea continuă de vitamină $D_2$ sau $D_3$ *per os* în doze medii de 20 000—40 000 u.i./zi (sau a 5 mg/săptămînă) pe timpul întregii perioade de creștere (Balsan-Garabedian). Necesită monitorizarea calcemiei și calciuriei : creșterea calciuriei la valori de peste 5 mg/kg/24 ore este un semn prețios de toxicitate a vitaminei D.

După încetarea creșterii scheletice, tratamentul se oprește progresiv. Uneori, la bolnavii din decada a 3-a și a 4-a de viață se dezvoltă osteomalacie și artropatii (ca urmare a structurii osoase anormale și deformărilor osteoarticulare rahitice), ceea ce necesită reluarea terapiei, cu doze în general mai mici decît acelea utilizate în perioada de creștere ;

- administrarea continuă și prelungită, cu aceleași precauții a 25(OH) CC, dar în doze de 5—8 ori mai mici decît acelea de vitamină $D_2$ sau $D_3$ (Balsan-Garabedian) ;
- utilizarea de doze de 2 mg/zi de vitamină $D_2$ sau $D_3$ la debut, urmate de 1 mg/zi pînă la ameliorarea clinică și radiologică și de doze de 0,5 mg/zi pe toată perioada de creștere (Royer).

Tratamentul în doze mari de vitamină D are însă numeroase dezavantaje :

1 — deși prin ameliorarea balanței calcice reușește să oprească progresiunea leziunilor rahitice active, nu corectează totalitatea manifestărilor caracteristice ale acestei boli (tulburările de structură osoasă, hipostatura — talia acestor bolnavi rămînînd între — 2 DS și — 4 DS, hipofosfatemia etc.) ;

2 — marja mică de siguranță între doza utilizată și cea toxică de vitamină D, ceea ce ridică un risc major de toxicitate renală ;

3 — faptul că este o metodă nefiziologică de tratament.

### Tratamentul izolat cu fosfați

Dovedită insuficientă pentru a preveni recăderile, administrarea izolată de fosfați *per os,* în doze mari, a fost părăsită în prezent.

### Suplimentarea orală cu fosfor și administrare concomitentă de vitamină D

Este metoda terapeutică cea mai recomandată actualmente.

Rațiunile acestei asocieri terapeutice sînt :

— faptul că administrarea de P crește pe timp limitat — strict în perioada postabsorbtivă — nivelul fosfaților în LEC, permițînd depozitarea de Ca în schelet ;

— faptul că datorită balanței negative de Ca caracteristice bolii, administrarea de P induce un hiperparatiroidism secundar, pentru a cărei combatere sînt necesare doze mari de vitamină D, care cresc absorbția calciului la nivelul intestinului.

Avantajul major al schemei este legat de creșterea maniabilității vitaminei D, rezultatele de ansamblu fiind astfel asemănătoare cu acelea date de administrarea izolată de doze mari de vitamină D. Există și unele dificultăți legate de necesitatea dozelor mari de fosfor (care pot da vărsături, diaree, dureri abdominale), necesitatea administrării la intervale repetate, strict determinate, de fosfați *per os*, antrenarea unui hiperparatiroidism secundar.

Variante ale acestei scheme terapeutice sînt :

- administrarea orală de fosfor ($Na_2HPO_4/NaH_2PO_4$ în proporție 4 : 1, sau amestec de fosfați de Na și K, ca de exemplu NEUTRAPHOS$^R$ (300 ml, aducînd 1 g de P) doza zilnică totală fiind de 450—600 ml pe zi, în prize fracționate), în doze de 0,5—1,5 g/zi la copil și 2 g/zi la adolescent și adultul tînăr, asociată cu vitamină $D_2$ sau $D_3$ în doze mari de 25 000—100 000 u.i./zi (doza individuală utilă este aceea care menține calcemia în limite normale, cu o calciurie între 50—150 mg/24 de ore) ;
- aport de fosfor *per os* în doze de 500—2 000 mg/zi, după vîrsta și severitatea hipofosfatemiei, divizat în 6 prize la intervale regulate de 4 ore și administrarea zilnică de vitamină $D_2$ sau $D_3$ în doze de 5 000 u.i./zi ; adaptarea ulterioară a dozelor se face în funcție de rezultatele probelor biologice de control (dacă fosfatemia rămîne scăzută, se suplimentează aportul oral de fosfor, în timp ce în caz de hipercalcemie se crește progresiv vitamina D) (Glorieux și colab.) ;
- aport de fosfați *per os* în dozele recomandate anterior, la care se asociază dihidrotahisterol* (Tachystin$^R$, $AT_{10}$$^R$, în doză de 0,2—1 mg/zi (Harrison).

## Administrarea izolată de $AT_{10}$

Dozele de dihidrotahisterol recomandate sînt de 1—2 mg/zi. Calcemia, fosfatemia și calciuria trebuie monitorizate săptămînal în primele 2—3 luni de tratament, apoi la intervale de 3—6 luni, împreună cu creatininuria (un raport = calciurie/creatininurie $< 0,4$ înseamnă absența riscului de toxicitate).

## Tratamentul chirurgical

Rezolvarea chirurgicală (osteotomii de corecție) este recomandată leziunilor osoase severe, cu răsunet funcțional (deformările femorale, genu valgum, proeminarea anterioară a tibiei și torsiunea sa medială). Este recomandată numai după încetarea creșterii și după dovedirea radiologică a stabilizării leziunilor rahitice.

În cazurile depistate precoce se pot institui măsuri nesîngerînde de corectare (aparate gipsate corectoare), de asemenea după ce tratamentul medical a realizat stabilizarea leziunilor scheletice active.

Tratamentul cu vitamina D trebuie oprit cel puțin cu 1 lună înainte de imobilizarea în aparat gipsat (risc de hipercalcemie !).

---

* Rolul dihidrotahisterolului este de a promova absorbția intestinală a calciului, iar avantajele sînt legate de durata mai mică de înjumătățire și riscul mai mic de acumulare și hipercalcemie.

În ceea ce privește *rezultatele terapeutice globale*, diagnosticarea bolii trebuie făcută înainte de vîrsta de 2 ani, întrucît instituirea tratamentului medical precoce previne apariția deformărilor osteoarticulare severe și scade riscul hipostaturii.

### 3.19.6.1.2. RAHITISMUL PSEUDOCARENȚIAL FAMILIAL (PRADER-ILLIG-HAIERLI)

*Etiopatogenia.* Se remarcă o heterogenitate a modalităților de manifestare a bolii, distingîndu-se :

a) *Forma familială* („rahitismul pseudocarențial familial"), afecțiune cu mecanism genetic de producere și mod de transmisie autosomal recesiv sau autosomal dominant cu penetrație variabilă. Pare să fie vorba de o mutație genică unică majoră, care determină o anomalie (deficiență) a activității enzimei 1 $\alpha$-hidroxilaza renală implicată în activarea vitaminei D. Ca urmare, nivelul de 1,25 $(OH)_2CC$ este scăzut în ser, iar tabloul biologic și clinic este dominat de hipocalcemie.

b) *Forma sporadică* (vitamino-D-dependența, „vitamina D dependency rickets"), care pare a fi datorată rezistenței organelor țintă la metabolitul activ al vitaminei D și în care tabloul biologic este dominat de hipofosfatemie.

*Tabloul clinic al formei familiale.*

*Debutul* este precoce, în jurul vîrstei de 6 luni, în forma familială manifestările cele mai precoce fiind cele de hipocalcemie : agitație, tremurături, manifestări tetanice (laringospasm, spasm carpopedal, „mînă de mamoș", criză de convulsii tonico-clonice sau clonice generalizate). Se remarcă o rezistență a manifestărilor tetanice la administrarea de vitamină $D_3$ sau $AT_{10}$.

În lipsa tratamentului adecvat se instalează semnele caracteristice perioadei de stare :

- întîrzierea importantă a creșterii scheletice ;
- mare hipotonie musculară scheletică ;
- deformări scheletice, fracturi scheletice multiple, dureri osoase :
- infecții bronhopulmonare și ale tractului gastrointestinal ;
- întîrziere în dezvoltarea neuromotorie ;
- defecte ale smalțului dentar ;
- manifestări de hipocalcemie severă (uneori mortale !) precipitate de stările de deshidratare acută prilejuite de infecțiile intestinale.

*Tablou radiologic.* Semnele radiologice sînt asemănătoare formelor severe de rahitism carențial, remarcîndu-se o incidență mare a fracturilor osoase multiple.

*Tabloul biologic.* Cea mai caracteristică manifestare este hipocalcemia severă. P seric este moderat scăzut sau normal. Fosfatazele alcaline serice sînt, în mod obișnuit, mult crescute. Nivelele serice ale PTH sînt crescute. Citraturia este scăzută. Frecvent există hiperaminoacidurie generalizată.

S-au mai demonstrat : malabsorbție intestinală a calciului, calciurie crescută, hipomagneziemie sensibilă la vitamina D uneori.

În evoluție se notează tendința de accentuare a hipocalcemiei, în timp ce fosfatemia revine la normal sau chiar ajunge la valori crescute, iar aminoaciduria dispare.

Ca s ↓
P N sau ↑
PTH ↑
↑
↕

…oacidurii ↑
…aturia ↓

*Diagnosticul pozitiv* al rahitismului pseudocarențial familial se face pe baza datelor prezentate în tabelul 3.93.

*Tabelul 3.93*

**Caracteristicile definitorii ale rahitismului pseudocarențial familial**
(Prader-Illig-Haierli)

---

1. *Anamneza :*
   - cazuri similare în familie.
2. *Clinic :*
   - debut precoce (în jurul vîrstei de 6 luni, de obicei);
   - debut marcat de *manifestări hipocalcemice* : agitație, tremurături, laringospasm, spasm carpopedal, „mînă de mamoș", crize de convulsii tonicoclonice generalizate. Se remarcă rezistența manifestărilor hipocalcemice la vitamina $D_3$ sau $AT_{10}$;
   - importantă hipotonie musculară;
   - deformații scheletice de tip rahitic;
   - fracturi scheletice multiple, dureri osoase;
   - defecte ale smalțului dentar;
   - întîrziere în dezvoltarea neuromotorie;
   - frecvența complicațiilor infecțioase bronhopulmonare și/sau gastrointestinale;
   - întîrziere importantă a creșterii scheletice (nanism) în cazurile cu evoluție îndelungată.
3. *Biologic :*
   - *tablou dominat de hipocalcemie care poate fi severă ;*
   - fosfor seric moderat scăzut sau normal;
   - malabsorbție intestinală a calciului, calciurie scăzută;
   - TRP, TmP normal sau crescut;
   - nivel seric scăzut al $1,25(OH)_2CC$;
   - activitate scăzută a 1 $\alpha$-hidroxilazei renale;
   - hipomagneziemie sensibilă la vitamina D (neobligatoriu);
   - iPTH cu valori crescute în ser.
4. *Radiologic :*
   - tablou asemănător formelor severe de rahitism carențial, cu fracturi osoase multiple și numeroase zone Milkman-Looser
5. *Histologic :*
   - tablou similar rahitismului carențial
6. *Evoluție :*
   - cronică
7. *Răspuns terapeutic :*
   - evoluție favorabilă — clinic, radiologic și biologic — la doze relativ mari de vitamină D. Întreruperea tratamentului sau administrarea de doze profilactice de vitamină $D_3$ duce la recăderi

---

*Diagnosticul diferențial* comportă :

- îndepărtarea formelor de rahitism carențial comun severe, pe baza testului terapeutic la vitamină D ;
- după stabilirea vitamino-D-rezistenței, diferențierea în special de hipoparatiroidismul cronic idiopatic pe baza dozării FAS (crescute în rahitism), radiografiei scheletice și a dozării PTH (crescut în rahitism).

*Caracteristicile definitorii ale formei sporadice* (vitamino-D-dependente) sînt :

- apariția sporadică, debutul producîndu-se, de regulă, tot sub vîrsta de 1 an ;
- tablou biologic dominat de hipofosfatemie, deși există concomitent hipocalcemie și apetență marcată a scheletului pentru calciu ;
- tablou radiologic compus din semne de rahitism și semne de hiperparatiroidism care devin tot mai evidente pe măsura bolii*.

---

* Histologic se demonstrează, de asemenea, asocierea de modificări rahitice și de osteită fibroasă chistică.

*Tratamentul formei familiale de rahitism pseudocarențial.*

Schemele terapeutice cuprind asocierea administrării de calciu per os, ca în formele grave de rahitism carențial, cu utilizarea de doze mari de vitamină $D_2$ sau $D_3$, dihidrotahisterol sau 25(OH)CC *per os*. Dozele recomandate sînt :

- 5 000 → 50 000 u.i./zi (în medie 5 000—15 000 u.i./zi) de vitamină $D_2$ sau $D_3$ ;
- 0,5—1 mg/zi $AT_{10}$ ;
- 0,25—1 mg/zi 25(OH)CC.

Utilizarea experimentală a $1,25(OH)_2CC$ a demonstrat necesitatea de doze mult mai mici : 1—3 µg/zi, totuși superioare celor fiziologice.

Îndată ce leziunile scheletice se vindecă (monitorizare radiologică !), dozele trebuie scăzute, dar tratamentul trebuie continuat îndelungat, existînd altfel riscul recăderilor (sub controlul calcemiei, fosfatemiei și fosfatazelor alcaline serice).

*Corecția chirurgicală* este rareori necesară și anume, este indicată cazurilor diagnosticate și tratate tardiv.

*Rezultatele obținute cu tratamentul medical* sînt, în general, bune :

- reluarea creșterii ;
- vindecarea radiologică și stabilizarea clinică ;
- normalizarea biologică ($Ca_s$ și $P_s$ revin la normal ; FAS revine la normal în general mai tardiv, aminoaciduria dispare).

### 3.19.6.1.3. RAHITISMUL VITAMINO-D-REZISTENT IDIOPATIC CU DEBUT TARDIV – Mc CANCE

*Sinonime :* diabet fosfaturic cu manifestări deosebit de tardive (Prader).

*Etiopatogenia* este necunoscută în prezent. Este o formă rară de rahitism vitamino-D-rezistent, iar cazurile descrise au apărut sporadic, izolat.

*Tablou clinic. Debutul* este tardiv (după vîrsta de 5 ani și, în special, în perioada de adolescență sau la adultul tînăr). Manifestările de debut sînt reprezentate de dureri osoase și articulare, ca și de hipotonie musculară marcată (în cazuri extreme pretează la diagnostic diferențial cu miopatiile și miastenia !).

Se remarcă tumefacții articulare (genunchi, tibiotarsiene) care condiționează tulburări de mers ; în evoluție se instalează deformări scheletice marcate, uneori monstruoase.

*Tabloul biologic* este dominat de hipofosfatemia marcată (valori de 1 mg⁰/₀ sau sub această valoare !). Calcemia este normală sau ușor scăzută. Bilanțurile fosforului și calciului sînt negative ; absorbția intestinală a fosforului este scăzută, clearance-ul renal pentru fosfați are valori crescute, există fosfaturie marcată. FAS sînt moderat crescute.

Se descrie asocierea cu glicinuria, dar și cu glicilprolinuria și metilhistidinuria.

Uneori există glicozurie renală.

Spre deosebire de alte forme de rahitism vitamino-D-rezistent nu există apetență crescută a scheletului pentru calciu (Royer).

Tabloul radiologic este caracterizat prin :

- leziuni rahitice (sau osteomalacice, după vîrstă), severe ;
- deformații severe ale membrelor, îndeosebi ale membrelor inferioare și ale coloanei vertebrale ;
- osteoporoză foarte intensă (radiotransparență marcată a scheletului, corticale subțiri, prezența de numeroase strii Looser-Milkman).

*Evolutiv* se remarcă : rezistența la vitamina $D_3$ și 25 (OH)CC, persistența negativității balanței Ca și P, chiar la doze foarte mari de vitamină $D_3$ și administrarea suplimentară de calciu *per os* și menținerea leziunilor scheletice evolutive la vîrsta de adult.

*Terapeutic,* în consecință, se administrează doze foarte mari de vitamină $D_2$ sau $D_3$, *per os* (5—10 mg/zi, sau 200 000—400 000 u.i./zi), la care se asociază aport oral de calciu și fosfor în doze mari (calciu carbonic sau gluconic 500—1 000 mg/m$^2$/zi, fosfor 0,5—2 g/zi), care normalizează bilanțul fosfocalcic numai după aproximativ 30 de zile de terapie.

Pentru menținerea stabilizării este necesară administrarea îndelungată a mijloacelor terapeutice anterior menționate, sub control radiologic și biologic periodic. Rezultatele terapeutice sînt satisfăcătoare în ceea ce privește dispariția asteniei musculare marcate și a durerilor osoase.

### 3.19.6.2. RAHITISME VITAMINO-D-REZISTENTE SECUNDARE

#### 3.19.6.2.1. RAHITISMELE DIN SINDROAMELE DE MALABSORBȚIE

În sindroamele de malabsorbție existența manifestărilor scheletice de tip rahitic este expresia intervenției mai multor factori patogenici :

- malabsorbția vitaminei D de aport exogen (în formele cu steatoree) ;
- malabsorbția calciului ;
- malabsorbția magneziului, care conduce la hipomagneziemie, scăderea secreției de PTH și apariția unei hipocalcemii secundare, rezistente la administrarea de vitamină D.

*Profilaxia* manifestărilor rahitice în sindroamele de malabsorbție constă în administrarea *per os* a unor doze de vitamină $D_2$ sau $D_3$ superioare acelora utilizate în rahitismul carențial, în general între 4 000—12 000 u.i./zi. Administrarea parenterală de vitamină D în scop profilactic este superioară, iar dozele sînt cele uzuale.

*Tratament.* În general se preferă administrarea parenterală de vitamină D, pentru vindecare fiind necesare doze similare cu acelea din rahitismul carențial comun (300 000—600 000 U.I., doză totală).

Unii autori susțin și posibilitatea terapiei orale cu vitamină D (Harrison) : sînt necesare însă doze terapeutice mai mari decît în rahitismul carențial — aproximativ 10 000—25 000 U.I./zl — stabilite prin tatonare și determinări seriate de calcemie, fosfatemie, fosfataze alcaline serice și prin monitorizarea radiologică. Îndată ce semnele radiologice și biochimice ale vindecării devin evidente, se continuă cu dozele profilactice expuse mai sus. Condiționarea specială a vitaminei D (soluție uleioasă preparată în acizi grași, cu catenă medie — MCT) pare în prezent superioară pentru tratamentul *per oral.*

### 3.19.6.2.2. RAHITISMELE DIN BOLILE HEPATICE CRONICE

Manifestări scheletice de rahitism, caracterizate prin vitamino-rezistență se întîlnesc în hepatopatiile cu evoluție prelungită și tablou colestatic (sindromul hepatitei neonatale), ca și în unele hepatopatii cronice ale copilului (hepatite cronice și ciroze). Explicația patogenică constă în :

- malabsorbția vitaminei D de aport (prin absența bilei în intestin în formele colestatice) ;
- deficiența 25-hidroxilazei hepatice, ceea ce face ca nivelul seric al 25(OH)CC să fie scăzut și să nu crească corespunzător după administrarea parenterală a vitaminei D.

*Profilaxia* constă în administrarea de vitamină $D_3$ — *per os* sau parenteral — în doze ușor mai mari decît cele uzuale, în medie de 2 000—5 000 u.i./zi.

*Tratamentul* — în prezent — face apel la administrarea de 25(OH)CC, parenteral sau *per os*, în funcție de existența concomitentă a retenției biliare. Dozele sînt de 25—50 µg/(1 000—2 000 u.i.) săptămînal, sub control biologic și radiologic. După realizarea vindecării sînt indicate dozele profilactice expuse anterior.

*Atît în sindroamele de malabsorbție, cît și în bolile hepatice însoțite de malabsorbție, tratamentul manifestărilor rahitice trebuie să vizeze și :*

- suplimentarea aportului de calciu — parenteral în formele floride, în doze de 500—1 000 mg Ca metalic/m$^2$/24 ore — ulterior *per os*, în doze de 2—4 g gluconat sau carbonat de Ca/zi ;
- corectarea hipomagneziemiei concomitente (parenteral — 0,6 mg/kg/24 ore $MgSO_4$ sol. 20% i.m. — sau *per os,* ca amestec $MgCl_2$/Mg citrat în doze de 500—2 000 mg $Mg^{++}$/zi, în mai multe prize).

### 3.19.6.2.3. OSTEODISTROFIA RENALĂ („OSTEOPATIA UREMICĂ")

La copil, manifestările scheletice sînt comune în insuficiența renală cronică și constau în asocierea unor perturbări complexe :

- încetinirea creșterii și întîrzierea maturării osoase, consecința în mare măsură a regimului dietetic hipoproteic și hipocaloric ;
- osteoporoză generalizată, ca urmare a deficitului de sinteză a matricei proteice osoase ;
- manifestări osoase rahitice, datorate deficitului de sinteză la nivel renal a derivatului activ al vitaminei D, 1,25 $(OH)_2$CC ;
- manifestări osoase de hiperparatiroidism secundar.

*Tratamentul osteodistrofiei renale* trebuie să țină cont de patogenia complexă a manifestărilor scheletice (corectarea deficitelor calorice și de aminoacizi esențiali ai dietei, corectarea acidozei, rezolvarea uneori chirurgicală a hiperparatiroidismului secundar).

În ceea ce privește terapia rahitismului renal vitamino-D-rezistent renal, aceasta constă în :

- scăderea fosfatemiei, prin administrarea regulată de gel de hidroxid de aluminiu (Amphogel$^{R}$) ;
- aport suplimentar de Ca *per os* (500—1 000 mg Ca elemental pe zi, introdus progresiv, întrucît există riscul calcificărilor metastatice — arteriale, renale — în special dacă există hiperfosfatemie concomitentă) ;

- aport de vitamină $D_3$ în doze mari, progresiv : 5 000—25 000 u.i./zi sau 25(OH)CC în doze de 1 000—2 000 u.i./zi sau $1,25(OH)_2CC$ 0,5—1 µg/zi. Dozele terapeutice de vitamină $D_3$ se înlocuiesc cu cele profilactice, cînd nivelele calcemiei ajung la 11 mg%.

*Profilaxia osteodistrofiei renale* constă în corectarea tulburărilor acidobazice și electrolitice caracteristice insuficienței renale, precum și administrarea de vitamină D în doze mari, strict individualizate în fiecare caz în parte, prin tatonare în condițiile unei stricte monitorizări biochimice (calcemie, fosfatemie, fosfataze alcaline serice) și radiologice.

### 3.19.6.2.4. RAHITISMELE VITAMINO-D-REZISTENTE DIN TUBULOPATIILE CRONICE IDIOPATICE SAU SECUNDARE

- *Sindromul De Toni — Debré — Fanconi.* Este o tubulopatie cronică, exprimată sub forme parțiale sau complete, idiopatice sau secundare (cistinozei, tirozinozei, intoxicației cu metale grele etc.).

Patogenia manifestărilor scheletice este legată în primul rînd de perturbarea reabsorbției tubulare a fosfaților în tubul contort proximal. În consecință rezultă o deficiență a fosfaților anorganici în LEC, ceea ce limitează depunerea de hidroxiapatită în matricea osoasă și duce la modificări scheletice tipice rahitismului ; acestea sînt vitamino-D-rezistente.

- *Acidoza tubulară renală cu rahitism și osteomalacie (Harrison).* Este o afecțiune rară, cu debut obișnuit, după vîrsta de 2 ani. Unele forme (mai rare) au un caracter familial și mecanism genetic de producere, cu transmisie autosomal dominantă ; majoritatea cazurilor sînt însă sporadice (produse printr-o mutație genică recentă ?).

Perturbarea de bază este imposibilitatea menținerii la nivelul tubului contort distal și tubilor colectori a unui gradient de $H^+$ necesar reabsorbției $NaHCO_3$. În consecință, pH-ul urinar nu scade sub 6—6,5, chiar în condiții de acidoză sistemică, nivelul $HCO_3^-$ este scăzut în ser, $Cl^-$ seric este crescut, există acidemie sistemică (acidoză metabolică hipercloremică). Excreția acizilor nevolatili se produce în special sub formă de săruri de $Na^+$, balanța sodiului este negativă, există hiperkaliurie, hipokaliemie și hipokaliciție.

Manifestările scheletice sînt de tip rahitic sau osteomalacic și se explică în principal prin mobilizarea crescută a $Ca^{++}$ din os în condiții de acidemie sistemică cronică (excesul de $H^+$ în LEC, dat fiind deficitul de $NaHCO_3$ este tamponat în special de carbonatul de Ca mobilizat din os). Există concomitent hipercalciurie (peste 5 mg/kg/24 ore) care — în condiții de pH urinar crescut și scăderea citratemiei — conduce la nefrocalcinoză și litiază.

- *Acidoza tubulară renală proximală* poate, de asemenea, prezenta manifestări osoase de tip rahitic sau osteomalacic. În această boală, defectul primar este alterarea reabsorbției bicarbonaților la nivelul tubului contort proximal, cu scăderea pragului renal pentru bicarbonați, scăderea anionului bicarbonic în lichidul extracelular, acidoză metabolică hipercloremică. Patogenia manifestărilor osoase este aceeași ca în cazul precedent (mișcarea crescută a Ca din schelet pentru tamponarea excesului de $H^+$ din mediul extracelular).

*Tratamentul rahitismului vitamino-D-rezistent în tubulopatiile cronice ale copilului* constă în :

- corectarea acidozei metabolice (vitamina D singură nu reușește corectarea leziunilor scheletice nici chiar în cazul administrării de doze mari !) ;
- administrarea de doze moderate de vitamină D (25 000—50 000 u.i./zi) sub control biochimic și radiologic ;
- administrarea de fosfați *per os* în cazurile însoțite de hipofosfatemie (0,5—1,5 g de fosfați/zi la copil și 2 g/zi la adolescent și adultul tînăr).

#### 3.19.6.2.5. RAHITISMUL VITAMINO-D-REZISTENT ÎN CURSUL TRATAMENTULUI CU ANTIEPILEPTICE

Experiența demonstrează că aproximativ 10—30% din copiii care primesc tratament anticonvulsivant de durată au tulburări ale metabolismului fosfocalcic. Aceste perturbări apar îndeosebi în cursul tratamentului cu fenobarbital și fenitoină ; există corelație între frecvența și gravitatea leziunilor rahitice și durata și mărimea dozelor de substanță anticonvulsivantă.

Patogenia acestor forme de rahitism este legată de efortul de inducție enzimatică exercitat de medicamentele anticonvulsivante la nivelul enzimelor microzomale hepatice : hidrolaze și conjugaze. Sub acțiunea acestora, vitamina $D_3$ de aport este transformată în special în derivați polari și conjugați inactivi, a căror excreție biliară este crescută și — în consecință — cantitatea de metabolit activ disponibil este mică.

În plus, fenitoina diminuă efectul de mobilizare a Ca din schelet sub acțiunea parathormonului.

Particularitățile formelor de rahitism apărute în cursul terapiei prelungite cu antiepileptice sînt :

— nivelele plasmatice scăzute de 25(OH)CC ;
— rezistența la vitamina D ;
— neinfluențarea leziunilor scheletice prin administrarea intravenoasă de calciu ;
— corectarea rapidă a malabsorbției calciului prin administrarea *per os* a 25(OH)CC în doze de 400—1 000 u.i./zi (10—40 µg/zi).

Hipocalcemia întîlnită la acești bolnavi scade pragul convulsivant, ceea ce favorizează reapariția crizelor epileptice.

*Profilaxia manifestărilor rahitice* constă în : suplimentarea dozelor de vitamină D profilactice uzuale (sînt necesare doze medii de 2 000—10 000 u.i./zi).

*Tratamentul.* Aceste forme necesită pentru vindecare administrarea *per os* sau parenterală de 25(OH)CC în doze de 400—1 000 u.i./zi sub control biochimic sau radiologic, după care se trece la administrarea profilactică de vitamină $D_2$ sau $D_3$ conform schemei expuse anterior.

#### 3.19.6.2.6. RAHITISMUL VITAMINO-D-REZISTENT DIN CADRUL NEUROFIBROMATOZEI

Patogenia manifestărilor rahitice în această boală este legată de absorbția intestinală scăzută a calciului și fosforului, care nu este influențată de doze mari de vitamină D. Mecanismul afectării metabolismului fosfocalcic nu este cunoscută.

### 3.19.6.2.7. RAHITISMUL VITAMINO-D-REZISTENT DIN DISPLAZIA FIBROASĂ A OASELOR (JAFFÉ-LICHTENSTEIN, Mc CUNE-ALBRIGHT)

Este o anomalie osoasă congenitală rară (displazie fibroasă poliostotică), care asociază în rare cazuri manifestări osoase de tip rahitism vitamino-D-rezistent şi caracterizate biologic prin : hipofosfatemie, pierdere crescută de fosfor în urină, valori normale ale calcemiei, creştere marcată a fosfatazelor alcaline serice. Patogenia este necunoscută. Încercările terapeutice practicate au fost asemănătoare cu acelea din rahitismul hipofosfatemic primar.

FA ↑
Ps ↓
Pu ↑
Ca = N

### 3.19.6.2.8. RAHITISMELE VITAMINO-D-REZISTENTE ÎN CADRUL UNOR TUMORI

În cazul unor tumori mezenchimale (ca de exemplu granulomul osifiant cu celule gigante) s-a demonstrat prezenţa unor manifestări scheletice similare cu acelea din rahitismul vitamino-D-rezistent idiopatic. Îndepărtarea chirurgicală a tumorii duce la vindecarea rahitismului, fără necesitatea de a suplimenta aportul de vitamină D. Se postulează în ceea ce priveşte patogenia manifestărilor rahitice secreţia de către celulele tumorale a unor substanţe inhibitoare ale vitaminei D (antimetaboliţi ai vitaminei D).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BALSAN S., GARABEDIAN M., LE BOUADEC L. — „Le rachitisme vitamino-résistant pseudo-carentiel hypo-calcémique", Arch. Franç. Pédiat., *29* : 287—304, 1972.
2. BALSAN S., GARABEDIAN M. — „Le rachitisme", E.M.C. (Paris), Pédiatrie, 4 008, A$^{10}$, 3 — 1977.
3. BALSAN S., GARABEDIAN M. — „Rachitismes vitamino-résistants", E.M.C. (Paris), Pédiatrie, 4 008, A$^{20}$, 3 — 1977.
4. BERGSTROM W. H., GARDNER L. J. — "Metabolic disorders with bone lesions", cap. în : "Nelson's Textbook of Pediatrics", sub redacţia V. C. Vaughan — R. J. McKay, ediţia a 10-a, p. 1 503, W. B. Saunders Co., Philadelphia — Toronto — London, 1975.
5. BROOK C. G. D. — Capitolul "Disorders of calcium homeostasis", în "Practical Paediatric Endocrinology", Academic Press, London, 1978, p. 99—109.
6. BURMEISTER W. — "Rachitis und Vitamin D.", Kinderartzt, *11* : 1 463, 1978.
7. DE LUCA H. F., KLEINER-BOSSALER ANKE : Metaboliten von Vitamin D als Hormone in der Regulation des Calcium — und Phosphat-stoffwechsels", Mschr. Kinderheilk., *121* : 329—337, 1973.
8. DE LUCA H. F. : "Vitamin D metabolism and function", Arch. Intern. Med., *138* : 836, 1978.
9. EDELMANN JR. CH. M. — "Renal tubular acidosis", în : Winters R. W. (sub red.) : "The body fluids in pediatrics", Little Brown and Co., Boston, 1973. pp. 385—401.
10. FANCONI G. — Capitolul „Afecţiunile aparatului locomotor" în G. A. Fanconi — A. Walgren (sub red.) : „Manual de pediatrie", Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 859—861.
11. FRASER D. şi COLAB. — "Pathogenesis of hereditary vitamin-D-dependent rickets. An inborn error of vitamin D metabolism involving deffective conversion of 25 hydroxyvitamin D to 1 α, 25 hydroxivitamin D", New Engl. J. Med., *289* : 817—822, 1973.

12. FREDERICH A. — „Mise au point. Le vitamine D et les metabolites. Indications thérapeutiques en 1980", Pédiatrie (Lyon), XXXV : 735, 1980.

13. GEORMĂNEANU M. — „Patologie indusă prenatal", Ed. medicală, București, 1978, pp. 275—282.

14. HARRISON H. E. — „Vitamin D and the metabolism of calcium, phosphate and bone" în Abraham M. Rudolph (sub red.) : "Pediatrics", ediția a 16-a, A.C.C., New York, 1977, pp. 235—246.

15. HARRISON H. E. — "Rickets" în F. Gellis — B. M. Kagan (sub red.) : "Current pediatric therapy", ed. a VI-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1973, pp. 338—341.

16. HARRISON H. E., HARRISON H. C. — "Disorders of calcium and phosphate metabolism in childhood and adolescence", în "Major problems in clinical pediatrics", vol. 20, W. B. Sauders Co., Philadelphia, 1979.

17. KRUSE R. — „Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie", Mschr. Kinderheilk., *116* : 378—381, 1968.

18. MAIORESCU M., PALICARI GEORGETA ȘI COLAB. — „Probleme privitoare la diagnosticul și tratamentul rahitismului la copil" — Masă rotundă organizată de Secția de Pediatrie a Filialei U.S.S.M., București, 26.XI.1981.

19. MAROTEAUX P. — „Maladies osseuses de l'enfant", Flammarion Méd. Sci., Paris, 1975.

20. NORMAN A. W., HENRY H. —"1,25-dihidroxycholecalciferol — a hormonally active form of vitamin D., Recent Progr. Horm.-Res., *30* : 435—480, 1974.

21. OMDAHL J. L., DE LUCA H. F. — "Regulation of vitamin D metabolism and function". Physiol. Rev., *53* : 327—372, 1973.

22. POPESCU V., ARION C. — „Rahitismul", Editura medicală, București, 1982, pp. 14—54, 66—80, 102—115.

23. PRIȘCU R., POPESCU V. și COLAB. — „Rahitismul vitamino-D-rezistent hipofosfatemic", Pediatria, București, XXV : 361—372, 1976.

24. RICHENS A., ROWE D. J. F. — "Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsivant drugs", Brit. Med. J., *4* : 73, 1970.

25. ROOT A. W., HARRISON H. E. : "Medical progress. Recent advances in calcium metabolism". I. Mechanisms of calcium homeostasis, J. Pediat., *88* : 1, 1976. II. Disorders of calcium homeostasis, J. Pediat., *88* : 177, 1976.

26. ROYER P. — Copitolul XIII : „Les rachitismes vitamino-résistants idiopatiques et l'hypophosphatasie", în : M. Lamy, P. Royer, J. Frézal, J. Rey : „Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant", Masson Cie, Paris, 1968, pp. 351—379.

27. SALASSA R. M., JOWSEY J., ARNAUD C. D. : "Hypophosphatemic osteomalacia associated with "nonendocrine" tumors", New Engl. J. Med., *283* : 65—72. 1970.

28. SCHMID F. — Capitolul „Vitamin-D-resistänte Rachitis", în H. Opitz — F. Schmid (red.) : „Handbuch der Kinderheilkunde", vol. IV : „Stoffwechsel-Ernährung-Verdauung", Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1965, pp. 444—454.

29. SINCLAIR L. — Capitolul 8 : "Disorders of calcium and vitamin D metabolism", în "Metabolic disease in childhood", Blackwell Sci. Publ., Oxford — London — Edinburgh, 1978, pp. 152—205.

30. STRÖDER J. — „Infektabwehr bei Rachitis", Mschr. Kinderheilk., 121 : 354—359, 1973.

31. TENG C. T., DAESCHNER JR. C. W., SINGLETON E. B. și COLAB. — "Liver disease and osteoporosis in children. I. Clinical observations", J. Pediat., 59 : 684, 1961.

32. VASILIU G. (sub red.), GEORMĂNEANU M., POPESCU V. — „Medicamente folosite în terapeutica medicală", Editura medicală, București, 1979, pp. 140—147.

33. WILHELM G. — "Klinic and Pathophysiologie der Rachitis — Teil I : Pathophysiologie", Mschr. Kinderheilk., *121* : 337—345, 1973.

34. WILLIAMS I. F., WINTERS R. W., BURNETT C. H. — "Familial (hereditary) vitamin D resistant rickets with hypophosphatemia", în J. B. Stanbury. J. Wyngaarden, D. S. Fredrickson (red.) : "The metabolic basis of inherited disease" ediția a 2-a, Mc Graw-Hill Co., New York, 1966, p. 1 183—1 902.

# 4.

# INTOXICAŢIILE ACUTE

## 4.1. FRECVENȚA INTOXICAȚIILOR ACUTE

Intoxicațiile copilului reprezintă una din problemele majore ale practicii pediatrice, pe de o parte datorită frecvenței acestora, iar pe de altă parte datorită gravității.

Spre deosebire de începutul secolului nostru, cînd numărul intoxicațiilor acute ale copilului era relativ redus, majoritatea cazurilor fiind reprezentate de ingestia de toxice vegetale, în ultimele decenii se notează în întreaga lume o creștere continuă a frecvenței intoxicațiilor acute la copil, determinate în principal de medicamente și substanțe toxice de uz casnic. Creșterea frecvenței intoxicațiilor copilului și deplasarea spectrului etiologic în favoarea substanțelor medicamentoase și a toxicelor de uz casnic sînt în relație directă cu gradul de industrializare a fiecărui stat în parte, cu diversificarea continuă a producției de medicamente și creșterea numărului de substanțe de uz casnic potențial toxice. Pentru aceste motive, intoxicațiile acute ale copilului au fost pe drept cuvînt incluse în lista „bolilor civilizației". Așa, de exemplu, în S.U.A. se înregistrează anual între 500 000 și 2 000 000 cazuri de intoxicații la copil și adolescent. În acest fel în S.U.A., intoxicațiile împreună cu accidentele ocupau în 1970 primul loc în structura mortalității la grupa de vîrstă 1—4 ani, reprezentînd 31,5 cazuri/100 000 (Victor C. Vaughan, James R. McKay, Richard Behrman, 19). În R. F. a Germaniei se înregistrează anual între 45 000 și 90 000 intoxicații la copil. În Franța, după o statistică publicată de Vialatte, pentru un serviciu de pediatrie generală, numărul cazurilor de intoxicații internate anual reprezintă aproximativ 1,5% din totalitatea internărilor. O particularitate proprie intoxicațiilor copilului este caracterul lor accidental (involuntar). Într-adevăr, spre deosebire de adult și adolescent, la care cea mai mare parte a intoxicațiilor sînt voluntare, în scop suicid, toxicul fiind de cele mai multe ori un tranchilizant, hipnotic sau neuroleptic, la copilul mic, imensa majoritate a intoxicațiilor (excepție : intoxicații medicamentoase prin supradozare) sînt accidentale și prin aceasta extrem de variate etiologic, ca urmare a tendinței naturale a copilului nesupravegheat de a ingurgita diferite substanțe și droguri potențial toxice, lăsate la îndemîna acestuia.

Această mare diversitate a intoxicațiilor copilului, lipsa frecventă a anamnezei, nespecificitatea tabloului clinic realizat de diferitele toxice, fac deseori ca diagnosticul de intoxicație să fie foarte greu la copil, iar tratamentul în multe cazuri nespecific. Chiar atunci cînd toxicul este cunoscut, tratamentul rămîne totuși nespecific, din lipsa unor substanțe antidot adaptate fiecărui toxic în parte. În raport cu vîrsta, frecvența intoxicațiilor acute la copil se repartizează în felul următor : 90% din toate intoxicațiile acute la copil se produce în primii 5 ani de viață, în special între 12 și 30 luni (vîrsta „copilului explorator").

După unele date, frecvența cazurilor în raport cu vîrsta este următoarea : 6—8% în primul an de viață, 80—85% între 1 și 5 ani, 5—7% între 6 și 10 ani, 2—3% între 11 și 15 ani.

Sub vîrsta de 5 ani, intoxicațiile acute sînt ceva mai frecvente la băieți decît la fetițe. O dată cu creșterea vîrstei, frecvența intoxicațiilor copilului scade, înregistrîndu-se o a doua ascensiune a frecvenței cazurilor (mult mai mică însă), după vîrsta de 15—16 ani, dată de un număr de cazuri de intoxicații voluntare, în special la fete. Astfel, din totalitatea intoxicațiilor acute la copil aproximativ 94% sînt accidentale, aproximativ 5% sînt voluntare și doar 1% din cazuri sînt iatrogene, date fie de supradozare, fie de o hipersensibilitate individuală particulară la un medicament administrat în doze uzuale.

În raport cu severitatea, intoxicațiile acute ale copilului se repartizează în felul următor : 1) marea majoritate a cazurilor (aproximativ 70%) sînt benigne sau chiar asimptomatice (se estimează că multe dintre cazuri rămîn astfel nedescoperite) ; 2) în aproximativ 25—27% din cazuri evoluția este medie ca gravitate, pentru rezolvarea acestora fiind suficiente mijloacele obișnuite de tratament medical ; 3) doar 3—5% din cazurile de intoxicații evoluează grav, făcînd necesară utilizarea mijloacelor de tratament „de reanimare". Mortalitatea globală în intoxicațiile acute ale copilului este de 1—1,5% din toate cazurile. Cu aproximație, pentru fiecare caz cu evoluție fatală, corespund 100 cazuri de intoxicație cu evoluție favorabilă.

## 4.2. ETIOLOGIE

### 4.2.1. NATURA TOXICELOR INCRIMINATE (FACTORII DETERMINANȚI)

În ceea ce privește natura toxicelor mai frecvent întîlnite, acestea variază de la o țară la alta, chiar de la o regiune la alta, sau după cum este vorba de o populație urbană sau rurală.

1. **Medicamentele** se situează pe primul plan în producerea intoxicațiilor acute la copil (44—50% din cazuri sau chiar peste 50%). În statisticile publicate se întîlnesc aproximativ aceleași grupe de substanțe, cu unele deosebiri care interesează doar ordinea frecvenței (aspirina se situează pe primul loc ca frecvență în statisticile făcute în Franța și S.U.A., urmată variabil ca ordine a frecvenței de următoarele grupe de medicamente : sedative, antihistaminice, analgetice nesalicilice, antitusive, barbiturice, antidepresive ș.a.).

2. **Substanțele de uz casnic** ocupă locul al doilea în producerea intoxicațiilor acute la copil. Ele sînt responsabile (variabil de la o statistică la alta) de aproximativ 36—40% din toate cazurile. Dintre aceste substanțe, cele mai frecvent întîlnite sînt următoarele : detergenți ; substanțe corozive (sodă caustică, soluții dezinfectante cum ar fi hipocloritul de sodiu — apa „de Javel" — cauză frecventă de intoxicație în Franța) ; solvenți organici ; hidrocarburi volatile, petrol și produșii de distilare ai acestuia (determină global aproximativ 18% din toate intoxicațiile ; pentru anumite arii geografice limitate, aceste toxice se situează pe primul loc ca frecvență în intoxicațiile acute (ca de ex. în statele din sud ale S.U.A.) ; insecticide, raticide, pesticide ; produse cosmetice ș.a.

3. **Toxice diverse.** Într-o a treia categorie sînt cuprinse intoxicațiile determinate de toxice diverse. Între acestea sînt cuprinse : intoxicațiile cu alcool (1—3% din intoxicațiile copilului) ; intoxicațiile cu oxid de carbon (frecvență variabilă cu regiunea considerată) ; intoxicații alimentare (conserve, carne alterată, creme, ciuperci toxice etc.) ; toxice vegetale ș.a.

## 4.2.2. FACTORI ETIOLOGICI FAVORIZANȚI ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

### 4.2.2.1. ROLUL FACTORILOR „LOC" ȘI „TIMP" ASUPRA NOȚIUNII DE RISC TOXIC

Este interesant de remarcat că în prezent, marea majoritate a intoxicațiilor se produc în casă, unde sînt de cele mai multe ori stocate substanțe toxice (în special în baie și bucătărie). Aproximativ 75% din intoxicațiile copilului se produc ca urmare a faptului că un adult din familie, după ce a utilizat un medicament, lasă un flacon din neglijență la îndemîna copilului. Dacă în cursul unui an frecvența intoxicațiilor se menține aproximativ aceeași (cu excepția lunilor de vacanță și duminicilor, cînd aceasta scade), în cursul unei zile, cele mai multe intoxicații se produc între orele 12 și 14 și 16—20, corespunzînd orarului meselor copilului.

### 4.2.2.2. NIVELUL DE CULTURĂ AL PĂRINȚILOR

Reprezintă de asemenea un factor important de risc, sub aspectul depozitării corecte a medicamentelor și substanțelor toxice casnice, a supravegherii corecte a copilului și a promptitudinii și corectitudinii măsurilor de prim ajutor, în caz de intoxicație. Măsurile de educație sanitară au din acest punct de vedere o importanță deosebită.

### 4.2.2.3. MODALITATEA COMERCIALĂ DE PREZENTARE ȘI AMBALARE A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ȘI DE UZ CASNIC

Constituie de asemenea un factor suplimentar de risc. Multe dintre medicamente, în special cele destinate copiilor, sînt prezentate atrăgător, în culori vii, sub forme care interesează copilul, drajeificate, aromatizate ș.a.m.d. Un factor important îl constituie și modalitatea de ambalare a medicamentelor și a substanțelor toxice de uz casnic. În unele țări există prevederi legale care obligă firmele producătoare la realizarea unor ambalaje care să nu permită copilului mic accesul la medicament sau toxic. Exemplu : S.U.A. (1970) : „Poison preventing packaging act“ (PPPA).

## 4.3. MECANISME PATOGENICE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE

### 4.3.1. PERIOADA DE LATENȚĂ A UNEI INTOXICAȚII

Se definește prin timpul scurs între momentul absorbției toxicului și apariția primelor manifestări clinice. Durata sa depinde de ritmul absorbției și penetrației toxicului pînă la locul său specific de acțiune.

### 4.3.2. DURATA TOTALĂ A INTOXICAȚIEI

Depinde de rapiditatea fenomenelor de inactivare biologică a toxicului și de ritmul eliminării toxicului (pe cale renală, digestivă, pulmonară). Aceste 2 fenomene sînt influențate de acumularea toxicelor în anumite țesuturi (în special acumularea unor toxice liposolubile în țesutul adipos) și redistribuția toxicului din aceste țesuturi de depozit.

### 4.3.3. ABSORBȚIA TOXICULUI

Calea de pătrundere a toxicului este digestivă, în cele mai multe cazuri. Mult mai rar, pătrunderea toxicului se face pe cale pulmonară, cutanată, injectabilă, la nivelul sacului conjunctival ș.a.

a) *Absorbția toxicului pe cale digestivă* este dependentă, în principal, de proprietățile fizico-chimice ale toxicului (greutate moleculară, liposolubilitate, grad de ionizare ș.a.). Toxicele medicamentoase tabletate se absorb mai lent în comparație cu toxicele în pulbere sau în soluție, acestea din urmă oferind o mare suprafață de absorbție. Cu cît concentrația toxicului la nivelul tubului digestiv este mai mare, cu atît absorbția este mai rapidă. Absorbția are loc cu o viteză invers proporțională cu greutatea moleculară. Toxicele liposolubile se absorb mai rapid din tubul digestiv în comparație cu toxicele hidrosolubile, ca urmare a penetrării ușoare a membranelor celulare lipidice. Toxicele hidrosolubile (săruri minerale, fracțiuni disociate și ionizate de acizi și baze slabe, moleculele organice bogate în grupări polare) traversează mai slab peretele celular, absorbția intestinală fiind mai lentă. Toxicele slab acide (ex. barbiturice, salicilați) se absorb mai bine în stomac, la pH acid. Bazele slabe (ex. chinina, imipramina) se absorb mai bine la pH alcalin, în intestinul subțire. Unele toxice (ex. imipramina) aderă la mucoasa gastrică, ceea ce determină o absorbție lentă în intestin, putînd fi astfel interceptate de o spălătură gastrică chiar tardivă, dar prelungită și repetată. Alte toxice, cum este de exemplu digitoxina, după absorbția digestivă sînt resecretate în bilă sub formă nemodificată, urmînd a fi din nou resorbite din intestin (toxice cu ciclu enterohepatic). În acest fel digitoxina este susceptibilă de a fi captată în tubul digestiv și apoi eliminată cu ajutorul colestiraminei. Din contră, pentru digoxin — a cărui eliminare biliară este practic nulă — acest procedeu rămîne inutil.

Modalitățile prin care se poate încerca limitarea absorbției toxicului pe cale digestivă sînt următoarele :

— *provocarea de vărsături* (în literatură, cel mai des recomandate ca prime măsuri de ajutor medical sînt siropul de ipeca și apomorfina), care urmărește golirea conținutului gastric și, deci, îndepărtarea substanțelor încă neresorbite ;

— *spălătura gastrică*, care-și propune același obiectiv.

În principiu cele două metode sînt limitate în timp de fiziologia evacuării conținutului gastric (aproximativ 3 ore). În practică și îndeosebi pentru unele substanțe greu resorbabile și aderente la mucoasa gastrică (de exemplu antidepresoarele triciclice), spălătura gastrică este utilă chiar dacă este efectuată la intervale mai mari de timp ;

— *creșterea peristaltismului gastrointestinal* (cel mai frecvent prin administrarea sulfatului de sodiu *per os* sau pe sondă endogastrică la finele spălăturii), urmărește pasajul rapid al substanței toxice prin ileon și, deci, limitarea absorbției sale ;

— *reținerea în tractul gastrointestinal și eliminarea pe această cale* a substanțelor care nu au trecut încă prin mucoasa tractului gastrointestinal : cărbune activat, antidot universal (aceste substanțe medicamentoase se caracterizează prin particularea fină, oferind toxicului o suprafață mare de absorbție și capacitatea de reținere și eliminarea ca atare sau sub formă neutralizată, acționînd competitiv cu absorbția).

b) *Absorbția pulmonară* asigură cea mai mare viteză de pătrundere a unor gaze toxice în sectorul circulator, răspunzînd de apariția — deseori brutală — a efectelor narcotice, anoxice sau altor efecte toxice la nivelul țesuturilor specifice, în special cerebral. Aceasta face ca de cele mai multe ori intoxicațiile cu acid cianhidric, oxid de carbon, gaz metan, hidrogen sulfurat ș.a. să rămînă deasupra oricăror măsuri terapeutice sau, așa cum este cazul pentru oxidul de carbon, la supraviețuitori să se constituie leziuni cerebrale anoxice ireversibile.

Măsurile ce vizează împiedicarea pătrunderii substanțelor toxice pe această cale și favorizarea eliminării pulmonare a toxicelor volatile odată pătrunse sînt : scoaterea din mediul toxic și hiperventilația provocată medicamentos (amestec carbogen) sau — îndeosebi — hiperventilația mecanică.

c) *Absorbția toxicului de la nivelul tegumentelor* este o eventualitate comparativ mai rară, nu neglijabilă însă (exemplu tipic : intoxicațiile cu substanțe organofosforate). Pe această cale pot pătrunde în organism toxice ca : unele metale grele (pomezi cu Hg), acidul boric (aplicat pe plăgi), substanțele organofosforice etc. Îndepărtarea absorbției cutanate a toxicelor se încearcă prin îndepărtarea rapidă a îmbrăcămintei contaminate, spălarea pielii cu cantități abundente de apă, apă cu detergent sau săpun. Subliniem necesitatea ca aceste manevre să se practice de către personalul sanitar protejat cu mănuși de cauciuc (pericol de intoxicație cu organofosforice la personal).

d) *Calea mucoasă* este reprezentată în principal, în practica pediatrică, de mucoasa conjunctivală (de exemplu intoxicația cu atropină) și mucoasa rectală (intoxicație medicamentoasă cu Miofilin sau proclorperazină — Emetiral — etc., condiționate în supozitoare). Nu există, în general, posibilități de a limita absorbția toxicelor introduse rectal, dat fiind că aceasta se face în mod rapid. Pentru mucoasa oculară se recomandă ca măsură de împiedicare a absorbției substanțelor toxice spălarea largă cu ser fiziologic steril, călduț, sau cu apă distilată sterilă, la temperatura corpului.

*Subliniem, ca regulă generală, faptul că toate măsurile de limitare a pătrunderii substanțelor toxice descrise pînă în prezent trebuie să nu agraveze leziunile produse sau să pericliteze, mai grav decît toxicul însuși, starea bolnavului.*

Exemplele clasice sînt furnizate de pericolul spălăturii gastrice în cazul ingestiei unor toxice corosive (acid sulfuric, sodă caustică — pericol de cale falsă, perforație digestivă superioară), la bolnavii comatoși (risc de aspirație bronșică masivă), la intoxicații cu hidrocarburi volatile (risc de pătrundere secundară, prin difuziune „în pînză“ în căile respiratorii și producere de leziuni pulmonare grave), ca și de leziunile (prin efect termic) ale globului ocular, în cazul reacțiilor exoterme între apa folosită pentru spălare și substanțele caustice (acizi).

e) *Calea parenterală* este rară, ea fiind legată propriu-zis de intoxicațiile medicamentoase.

Ca măsuri de limitare a absorbției toxicelor se recomandă : plasarea unui garou în condiții în care să nu provoace ischemia ireversibilă a unei extremități, injectarea s.c. în jurul locului de pătrundere a substanței toxice de soluție de adrenalină 1/1 000, care produce vasoconstricție etc.

### 4.3.4. DISTRIBUȚIA TOXICULUI ÎN ORGANISM ȘI FENOMENUL DE REDISTRIBUȚIE DIN ȚESUTURILE DE DEPOZIT

Trei factori intervin în distribuția toxicului și prin aceasta în însăși evoluția intoxicației : liposolubilitatea toxicului (vezi tabelul 4.1) ; legarea toxicului de proteine ; gradul său de ionizare.

Ele determină cinetica fiecărui toxic în parte.

a) Proporțional cu liposolubilitatea unui toxic (coeficientul de partiție în clorură de metilen față de o soluție apoasă), acesta va traversa membranele celulare și se va acumula în țesuturile bogate în lipide (țesut adipos, SNC). Nivelele acestor toxice în lichidele circulante rămîn foarte scăzute.

b) De asemenea, proporțional cu liposolubilitatea lor, crește afinitatea acestora de legare cu proteinele plasmatice, ceea ce tinde să limiteze difuziunea tisulară a fracțiunii legate de proteine și face ca aceste intoxicații să nu beneficieze de metodele de dializă (cuplarea cu proteinele face toxicul nedializabil). Pentru aceleași motive toxicul nu ultrafiltrează renal, calea principală de inactivare și eliminare fiind, în acest caz, hepatică.

*Tabelul 4.1*

**Repartiția în organism a toxicelor ; date utile pentru terapeutică**

| *Substanțe hidrosolubile* | *Substanțe liposolubile* |
|---|---|
| (Săruri minerale, fracțiuni disociate și ionizate ale acizilor și bazelor slabe, molecule organice bogate în grupări polare) | (Molecule organice nepolare, fracțiunea nedisociată a acizilor și bazelor slabe, solvenții lipidelor) |
| — Trec greu prin peretele intestinal, de aceea *absorbția este incompletă sau întîrziată* | — *Absorbția digestivă relativ rapidă* (difuziune ușoară prin structurile lipoidice ale membranelor celulare) |
| — Transportul sanguin relativ ușor, *concentrație plasmatică crescută* | — *Nivelul plasmatic sub formă liberă foarte redus, fracțiunea legată de proteinele plasmatice este foarte importantă, constituind un rezervor și/sau un sistem de transport la țesuturi* |
| — *Difuziunea tisulară este relativ redusă* | — *Difuzează ușor și relativ rapid în țesuturi,* concentrîndu-se în special în țesuturile bogate în lipide (SNC, țesutul adipos) |
| — Repartizarea se face în special în sectorul hidric al organismului (faza apoasă a plasmei, lichidul interstițial, citosolul intracelular, filtratul glomerular renal). *Volumul aparent de distribuție* este ușor superior volumului SEC și nu depășește volumul ATC*** | — *Volumul aparent de distribuție** important, depășind pe cel al ATC** |
| — *Eliminarea sub formă nemodificată pe cale renală este importantă* | — *Ficatul joacă rolul esențial în eliminare.* Se produc metaboliți hidrosolubili și, în general inactivi eliminați în bilă ; au ciclul enterohepatic, fiind în final eliminați în urină***<br>— *Eliminarea sub formă nemodificată pe cale urinară este redusă* |
| — *Șanse de eficiență, la extracția toxicului pe cale renală* (diureză osmotică) *și extrarenală* (dializă peritoneală, *hemodializă*) | — Intoxicațiile cele mai grave sînt cu substanțe de acest tip |

---

* Volumul aparent de distribuție $= \dfrac{\text{cantitatea de substanță pătrunsă în organism}}{\text{cantitatea prezentă/l plasmă}}$

** ATC=apa totală corporală.

*** Eliminarea pe cale digestivă pentru substanțele cu ciclu enterohepatic poate fi crescută prin folosirea colestiraminei.

c) În ceea ce privește gradul de ionizare a unui toxic, cu cît acesta crește, cu atît difuzibilitatea sa în sectorul celular scade. Așa, de exemplu, alcalinizarea plasmatică (fie prin hiperventilație, fie prin perfuzie alcalină) într-o intoxicație cu un acid slab (ex. : barbiturice, salicilați) crește cantitatea de substanță ionizată și scade ritmul difuziunii sale celulare, realizînd, dimpotrivă, o eliberare de toxic din spațiul celular spre sectorul plasmatic, de unde apoi este eliminat renal, cu atît mai mult cu cît urina este și ea mai alcalină (toxicul se retroresoarbe în tubul renal cu atît mai slab, cu cît este mai ionizat). Toxicele liposolubile, prin difuziunea lor în țesutul gras, au un spațiu de difuziune superior apei totale a organismului. De la nivelul acestor depozite tisulare toxicul este apoi redistribuit în organism în mod lent.

Pentru înțelegerea acestui fenomen putem considera exemplul tiopentalului (pentotal, anestezic larg utilizat în chirurgie, cu durată scurtă de acțiune). Deși pentotalul realizează o narcoză de scurtă durată, se constată totuși că ritmul său de degradare metabolică este lent (aproximativ 10% pe oră din cantitatea totală). Acest aparent paradox se explică astfel : imediat după administrarea i.v. a unei doze de pentotal, substanța pătrunde rapid în organele cele mai bine perfuzate cu sînge și concentrația sa cerebrală atinge *maximum*-ul încă din primele 3 secunde (de asemenea în rinichi și cord). Masa musculară se saturează cu substanță abia după 30 de minute, iar țesutul adipos de rezervă după cîteva ore. În măsura în care substanța difuzează și este stocată în mușchi și țesutul gras, nivelele sanguine de tiopental scad și, în virtutea gradientului de concentrație, substanța trece rapid din creier în sînge, ceea ce explică durata sa scurtă de acțiune ca anestezic, deși ritmul catabolizării sale este relativ lent.

Același concept se aplică tuturor substanțelor liposolubile, solvenților și gazelor. Toxicele hidrosolubile, în schimb, se repartizează în esență în fazele apoase ale organismului (plasmă, lichid interstițial, citosolul intracelular, filtratul glomerular, secreții digestive). Afinitatea lor pentru proteinele plasmatice este redusă, iar concentrațiile lor în sînge ridicate. Difuziunea lor în țesuturi este redusă (cu atît mai mult cu cît substanța este și ionizată), iar eliminarea sa se face în principal pe cale renală. Fiind în mică măsură legate de proteinele plasmatice, aceste toxice beneficiază de metodele de dializă (sînt substanțe dializabile), filtrează în cantitate mare la nivel renal și sînt în mică măsură retrosorbite în tubii renali (nefiind liposolubile traversează greu toate membranele celulare).

### 4.3.5. SOARTA TOXICULUI PĂTRUNS ÎN ORGANISM ; VALOAREA PRACTICĂ A CUNOȘTINȚELOR LEGATE DE ACEST ASPECT AL INTERRELAȚIEI SUBSTANȚA TOXICĂ-ORGANISM

Odată pătrunsă în organism, substanța toxică are mai multe căi de interacțiune, care conduc în final la producerea manifestărilor clinice ale intoxicației, ca și la inactivarea și eliminarea sa din organism.

Aspectele cele mai importante sînt prezentate în continuare :

— *Fixarea toxicului la structurile receptoare* are ca rezultat producerea manifestărilor clinice ale intoxicației (posibilitățile de producere a acestor manifestări vor fi detaliate mai jos).

— *Toxicul poate fi eliminat sub formă nemodificată pe cale renală* în mod fiziologic.

Terapeutic, există posibilitatea influențării eliminării toxicului nemodificat prin :

a) *diureză osmotică*, care este eficientă, cînd nivelul plasmatic al substanței toxice este crescut ;

b) *alcalinizarea sau acidifierea urinei* se bazează pe creșterea disocierii toxicului (care trebuie să fie un acid slab sau o bază slabă) în urina tubulară și scăderea reabsorbției tubulare. Din păcate, această metodă este limitată doar pentru acele substanțe care au un pH urinar apropiat de pH-ul lichidelor corporale (de exemplu acidul feniletilbarbituric, acidul acetilsalicilic) ;

c) *dializa peritoneală și hemodializa.* Aplicarea acestora a îmbunătățit considerabil prognosticul intoxicațiilor acute grave. La copil se aplică — nu numai pentru rațiuni tehnice — îndeosebi dializa peritoneală.

Avantajele dializei peritoneale sînt : corectarea concomitentă a tulburărilor echilibrului acidobazic ; faptul că este și o sursă calorică, în caz de hipotermie ; posibilitatea introducerii de proteine în lichidul de dializă, favorizîndu-se astfel extragerea din organism a unui toxic puțin solubil în urină.

### 4.3.6. FIXAREA TOXICULUI LA STRUCTURILE RECEPTOARE TISULARE ; FOLOSIREA ANTIDOTURILOR (fig. 4.1)

Fixarea toxicului la structurile receptoare determină, în general, prin intermediul „mediatorilor secunzi" (ex. 3′—5′-AMP ciclic), eliberarea de energie biologică și producerea unui răspuns celular specific, recunoscut ca manifestare clinică a intoxicației. Fiecărui toxic în parte îi este propriu un receptor la nivelul căruia acesta acționează în mod specific, determinînd manifestările clinice ale intoxicației (pentru unele toxice este vorba de mai mulți receptori).

Exemple :

— digitalicele inhibă specific o ATP-ază de la nivel miocardic, determinînd mișcarea activă a ionilor de calciu, pe de o parte, iar pe de alta a sodiului și potasiului, prin intermediul acestora realizîndu-se efectul cardiotoxic al acestor preparate ;

— organofosforatele inhibă specific colinesterazele, fenomenele toxice fiind determinate de excesul de acetilcolină consecutiv ;

— cianurile inhibă specific enzimele oxidative celulare, blochează consumul de oxigen la nivel celular și producția de energie necesară vieții și funcției celulare ;

— antidepresorii triciclici (Tofranil, Antideprin) cresc la nivelul S.N.C. concentrația de noradrenalină și dopamină din fantele sinaptice, iar la nivel periferic exercită efecte atropinice ;

— neurolepticele (fenotiazine, butirofenone și chiar metaclopramide), în doze toxice, provoacă un dezechilibru între sistemul dopaminergic (căruia îi blochează receptorii) și sistemul colinergic.

În terapeutică există posibilitatea utilizării unor substanțe care să contracareze fixarea toxicului la structurile receptoare sau efectele acesteia, substanțe cunoscute ca *antidoturi*. Modalitățile de acțiune ale antidoturilor sînt diferite : folosirea de substanțe medicamentoase, al căror efect la stimularea receptorilor este invers față de cel al toxicului. Un exemplu bine cunoscut îl reprezintă folosirea atropinei în intoxicația cu organofosforice sau a stimulantelor SNC și respiratorii (Stricnina, Megimid, Mycorène) în intoxicațiile cu deprimante ale SNC și respiratorii (barbiturice, opiacee).

*Utilizarea acestei ultime categorii de antidoturi este însă împiedicată de pericolul intoxicațiilor secundare redutabile :*

— există posibilitatea ca unii anticorpi — produși prin imunizarea activă a animalelor și prelucrați chimic astfel încît să se inactiveze fracţiunea Fc, responsabilă de manifestări secundare severe, şi aduşi la o greutate moleculară M de 50 000—60 000 — să fixeze substanţa toxică sub forma unor complexe AG/AC inactive şi care să se elimine pe cale renală. Un exemplu care dovedeşte că este vorba de o tehnică cu mari perspective îl reprezintă succesul utilizării anticorpilor antidigoxină în practica clinică ;

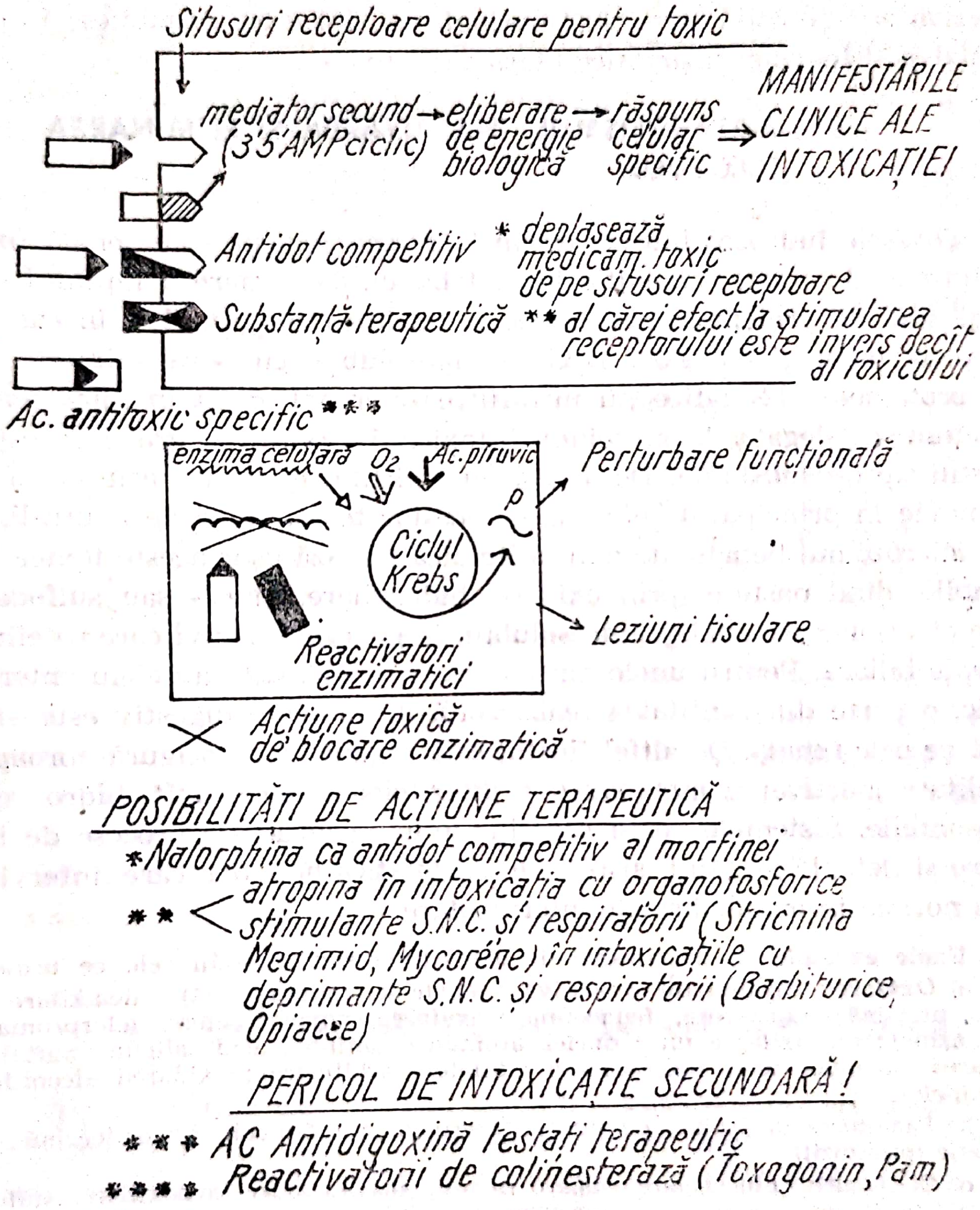

Situsuri receptoare celulare pentru toxic
mediator secund → eliberare de energie biologică → răspuns celular specific ⇒ MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INTOXICAŢIEI
(3'5'AMPciclic)
Antidot competitiv
* deplasează medicam. toxic de pe situsuri receptoare
Substanţă terapeutică
** al cărei efect la stimularea receptorului este invers decît al toxicului
Ac. antitoxic specific ***
enzima celulară
O2
Ac. piruvic
P
Ciclul Krebs
Reactivatori enzimatici
Perturbare funcţională
Leziuni tisulare
Acţiune toxică de blocare enzimatică
POSIBILITĂŢI DE ACŢIUNE TERAPEUTICĂ
* Nalorphina ca antidot competitiv al morfinei
** atropina în intoxicaţia cu organofosforice
stimulante S.N.C. şi respiratorii (Stricnina Megimid, Mycoréne) în intoxicaţiile cu deprimante S.N.C. şi respiratorii (Barbiturice, Opiacee)
PERICOL DE INTOXICAŢIE SECUNDARĂ !
*** AC Antidigoxină testaţi terapeutic
**** Reactivatorii de colinesterază (Toxogonin, Pam)

*Fig. 4.1.* Fixarea toxicului la nivelul receptorilor celulari, interacţiuni elementare, efecte specifice şi exemple de posibilităţi terapeutice.

— unele antidoturi deplasează toxicele de pe situsurile receptoare tisulare — *antidoturile competitive* —, utilizarea lor în clinică avînd largi perspective, fiind lipsite de riscurile unor manifestări secundare.

Un exemplu de antidot competitiv este N-alilmorfina (Nalorphin), folosit în intoxicația cu opiacee (morfina). O categorie de toxice, între care un exemplu îl constituie organofosforicele, acționează prin blocarea enzimelor tisulare și modificarea metabolismului celular, urmată de perturbare funcțională sau deces tisular. În acest fel de intoxicații se folosesc reactivatorii de colinesterază (Toxogonin, PAM), care restabilesc funcționalitatea sistemelor enzimatice blocate de toxic.

### 4.3.7. METABOLISMUL, INACTIVAREA ȘI ELIMINAREA TOXICULUI

Toxicele hidrosolubile se elimină în principal pe cale renală (într-o măsură importantă, nemodificate metabolic), ca urmare a faptului că se leagă slab de proteinele plasmatice și ultrafiltrează rapid și în cantitate mare, la nivel glomerular. Toxicele liposolubile cu mare afinitate pentru proteinele plasmatice nu ultrafiltrează renal decît în mică măsură (fracțiunea nelegată de proteine). Intoxicațiile cele mai grave corespund acestui tip de substanțe. De aceea, nu rinichiul ci ficatul este acela care răspunde în principal de eliminarea acestor toxice ca și de neutralizarea lor. Microzomul hepatic de natură lipidică fixează ușor aceste toxice liposolubile, dînd naștere (prin oxidare, hidroxilare, gluco- sau sulfoconjugare etc.) unor metaboliți hidrosolubili, în general inactivi care se elimină pe cale biliară. Pentru unele dintre aceste toxice, care au ciclu enterohepatic, o parte din cantitatea reabsorbită de la nivel digestiv este eliminată pe cale renală. De altfel ficatul este organul care asigură aproape în totalitate inactivarea metabolică a diferitelor toxice, atît hidro- cît și liposolubile. Sistemele enzimatice incriminate în aceste procese de inactivare și detoxifiere sînt sistemele enzimatice hepatice care intervin în mod normal în metabolismele intermediare.

Unele exemple de mecanisme de detoxifiere sînt date în cele ce urmează :

a) *Oxidare :* dezaminare oxidativă (efedrină, amfetamină) ; dealkilare (codeină, nicotină, quinacrină, fenacetină) ; oxidarea unor tioeteri (clorpromazină, fenotiazine) ; hidroxilarea unor nuclee aromatice (anilină, acid salicilic, naftalină) ; oxidarea catenelor unor hidrocarburi alkilate (barbiturice) ; oxidarea alcoolilor și aldehidelor.

b) *Fenomene de reducere :* nitroreducere (cloramfenicol, nitroglicerină), azoreducție (prontozil).

c) *Conjugare :* glucuronoconjugare (fenoli, alcooli, acizi carboxilici) ; sulfoconjugare (fenoli, acizi aromatici) ; conjugarea acidului mercaptanic (naftalină, diclornitrobenzen) ; acilare (sulfanilamidă) ; metilare (chinoleină, piridină).

d) *Hidroliză :* dezesterificare (acetilcolină, procaină, hemisuccinat de hidrocortizon și cloramfenicol) ; desfacerea unor legături amidice (procainamidă, salicilamidă) ; dehalogenare (D.D.T., hexacloretan).

Sub aspectul rapidității, inactivării și eliminării unui toxic, noțiunea de semiviață (durata de înjumătățire) are o importanță clinică deosebită, întrucît permite aprecierea duratei unei intoxicații și permite evitarea unor intoxicații prin supradozaj medicamentos. Așa, de exemplu, digitoxina se elimină lent pe cale hepatică, avînd o semiviață de 6—7 zile. Fenomenele toxice secundare unei acumulări pot astfel să nu apară decît după cîteva săptămîni, întrucît — cu o posologie constantă — platoul de echilibru al nivelelor plasmatice nu se stabilește decît după un interval de timp de 4—5 ori mai mare decît semiviața medicamentului. În ceea ce privește digoxinul, a cărui semiviață este de 36 h, din cauza eliminării renale, platoul este obținut într-o săptămînă. Evident, cu cît funcția renală excretorie este mai redusă, riscul de acumulare crește și doza de întreținere trebuie redusă proporțional cu scăderea *clearance*-ului renal.

Inactivarea metabolică a toxicelor la nivel hepatic este reglată genetic și are, între anumite limite, variații individuale. Inducția enzimatică, capabilă teoretic să amplifice ritmul inactivării unui toxic în ficat, nu are valoare în practică, întrucît necesită un interval de timp de cîteva zile. Din contra, eliminarea pe cale renală a unor toxice (hidrosolubile și ultrafiltrabile) poate fi mult accelerată prin „forțarea" diurezei (diureză osmotică). Ionizarea toxicului (alcalinizarea urinii în cazul unor toxice slab acide sau acidifierea urinii pentru toxicele slab alcaline) amplifică și mai mult eliminarea renală a acestuia, prin diminuarea retroresorbției tisulare. Această modalitate însă nu este realmente eficace decît dacă constanta de disociere (pK) a toxicului se apropie de pH-ul lichidelor corporale. Imipramina, de exemplu, are un pK mult prea alcalin pentru ca disocierea sa să poată fi într-adevăr modificată semnificativ prin acidifierea urinii. Pentru unele dintre toxice, care induc diaree și vărsături, acestea constituie o modalitate suplimentară de eliminare (digestivă) a toxicului, alături de cele două căi principale de eliminare — hepatică și renală. În sfîrșit, pentru toxicele volatile, eliminarea pe cale pulmonară poate deveni calea principală. Exemple de astfel de substanțe sînt : acetona, alcoolii, benzenul, cloroformul, benzina, eterul, fluotanul, oxidul de carbon, tetraclorura de carbon ș.a. Toate aceste substanțe beneficiază de metodele de hiperventilație artificială, ca modalitate de grăbire a eliminării lor pe cale pulmonară.

## 4.4. MANIFESTĂRI CLINICE DE ORIGINE TOXICĂ

„Nimic nu este mai variabil ca simptomatologia clinică a unei intoxicații acute" (E. C. Habib). Așa, de exemplu : barbituricele, oxidul de carbon, largactilul determină comă ; nicotina, insecticidele, naftalina, sărurile de plumb produc convulsii ; ciupercile otrăvitoare, acizii și bazele corozive, metalele grele realizează gastroenterită acută ; tetraclorura de carbon, fosforul, mercurul produc anurie ; anilina, cloratul de potasiu, otrăvurile methemoglobinizante determină cianoză ; gazele iritante, clorul, acidul azotic, adrenalina pot realiza edem pulmonar ș.a.m.d.

Din aceste observații decurg dificultățile de sistematizare a manifestărilor clinice în cursul intoxicațiilor acute.

unor intoxicații prin supradozaj medicamentos. Așa, de exemplu, digitoxina se elimină lent pe cale hepatică, avînd o semiviață de 6—7 zile. Fenomenele toxice secundare unei acumulări pot astfel să nu apară decît după cîteva săptămîni, întrucît — cu o posologie constantă — platoul de echilibru al nivelelor plasmatice nu se stabilește decît după un interval de timp de 4—5 ori mai mare decît semiviața medicamentului. În ceea ce privește digoxinul, a cărui semiviață este de 36 h, din cauza eliminării renale, platoul este obținut într-o săptămînă. Evident, cu cît funcția renală excretorie este mai redusă, riscul de acumulare crește și doza de întreținere trebuie redusă proporțional cu scăderea *clearance*-ului renal.

Inactivarea metabolică a toxicelor la nivel hepatic este reglată genetic și are, între anumite limite, variații individuale. Inducția enzimatică, capabilă teoretic să amplifice ritmul inactivării unui toxic în ficat, nu are valoare în practică, întrucît necesită un interval de timp de cîteva zile. Din contra, eliminarea pe cale renală a unor toxice (hidrosolubile și ultrafiltrabile) poate fi mult accelerată prin „forțarea“ diurezei (diureză osmotică). Ionizarea toxicului (alcalinizarea urinii în cazul unor toxice slab acide sau acidifierea urinii pentru toxicele slab alcaline) amplifică și mai mult eliminarea renală a acestuia, prin diminuarea retroresorbției tisulare. Această modalitate însă nu este realmente eficace decît dacă constanta de disociere (pK) a toxicului se apropie de pH-ul lichidelor corporale. Imipramina, de exemplu, are un pK mult prea alcalin pentru ca disocierea sa să poată fi într-adevăr modificată semnificativ prin acidifierea urinii. Pentru unele dintre toxice, care induc diaree și vărsături, acestea constituie o modalitate suplimentară de eliminare (digestivă) a toxicului, alături de cele două căi principale de eliminare — hepatică și renală. În sfîrșit, pentru toxicele volatile, eliminarea pe cale pulmonară poate deveni calea principală. Exemple de astfel de substanțe sînt : acetona, alcoolii, benzenul, cloroformul, benzina, eterul, fluotanul, oxidul de carbon, tetraclorura de carbon ș.a. Toate aceste substanțe beneficiază de metodele de hiperventilație artificială, ca modalitate de grăbire a eliminării lor pe cale pulmonară.

## 4.4. MANIFESTĂRI CLINICE DE ORIGINE TOXICĂ

„Nimic nu este mai variabil ca simptomatologia clinică a unei intoxicații acute“ (E. C. Habib). Așa, de exemplu : barbituricele, oxidul de carbon, largactilul determină comă ; nicotina, insecticidele, naftalina, sărurile de plumb produc convulsii ; ciupercile otrăvitoare, acizii și bazele corozive, metalele grele realizează gastroenterită acută ; tetraclorura de carbon, fosforul, mercurul produc anurie ; anilina, cloratul de potasiu, otrăvurile methemoglobinizante determină cianoză ; gazele iritante, clorul, acidul azotic, adrenalina pot realiza edem pulmonar ș.a.m.d.

Din aceste observații decurg dificultățile de sistematizare a manifestărilor clinice în cursul intoxicațiilor acute.

În practică însă, cel mai frecvent, intoxicațiile acute determină patru sindroame clinice mai importante, care, de obicei, se constituie în ordine cronologică (element evocator pentru diagnostic) și anume : 1) sindromul digestiv ; 2) sindromul cardiovascular ; 3) sindromul respirator ; 4) sindromul neuropsihic. La acestea se pot adăuga, în funcție de natura toxicului, un număr de alte modificări și anume : fenomene de insuficiență renală sau hepatică acută și un număr variabil de perturbări hematologice și metabolice.

În cele ce urmează vor fi trecute în revistă, într-o ordine care nu respectă cronologia lor clinică, următoarele manifestări toxice : 1) neurologice, 2) respiratorii, 3) cardiocirculatorii, 4) renale, 5) hepatice, 6) digestive, 7) hematologice, 8) metabolice.

### 4.4.1. MANIFESTĂRI NEUROLOGICE DE ORIGINE TOXICĂ

a) *Comele toxice.* Un mare număr de toxice sînt capabile să antreneze o stare de comă (fig. 4.2), în principiu reversibilă și fără a lăsa leziuni reziduale neurologice (cu excepția unor rare cazuri de hipoxie cerebrală prelungită, convulsii sau encefalopatii acute toxice). Dintre toxicele din această categorie fac parte numeroase substanțe prezentate în parte în tabelul 4.2.

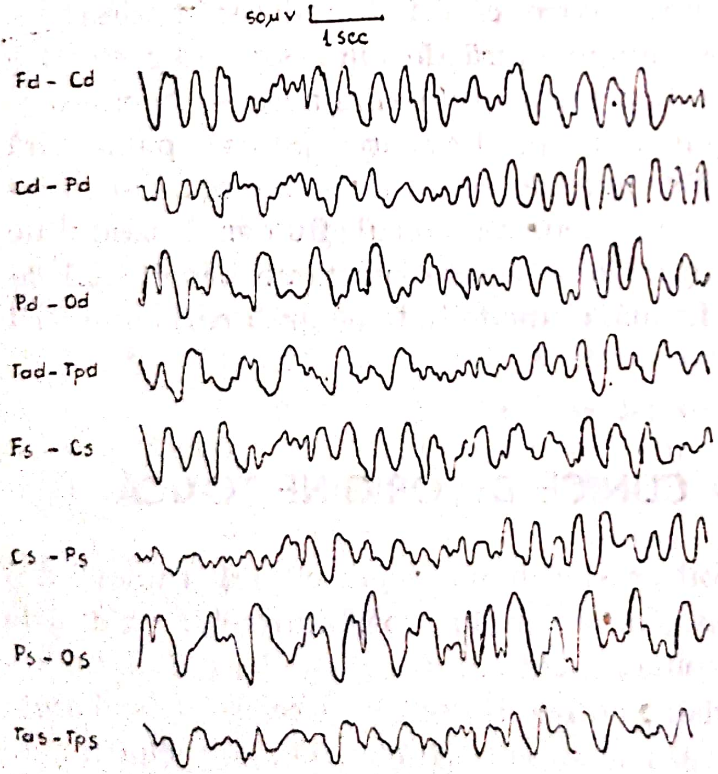


*Fig. 4.2.* Intoxicație cu organofosforate, stare de comă. Traseul EEG evidențiază prezența de unde lente, ample, generalizate.

*Tabelul 4.2*

**Toxice ce produc stare de comă**

| *Toxicul* | *Manifestări asociate stării de comă* |
|---|---|
| **Aspirină** | Hiperpnee, greţuri, vărsături (reacţie pozitivă cu clorură ferică sau *fenistix*) |
| **Antihistaminice** | Uscăciunea mucoaselor, sete, midriază, încordare motorie, hipertensiune |
| **Săruri feroase** | Gastroenterită hemoragică, şoc, insuficienţă hepatică |
| **Barbiturice** | Hipoventilaţie, mioză, hipotermie, hipotensiune arterială |
| **Tetraclorură de carbon** | Insuficienţă acută renală şi hepatică |
| **Organofosforate, organoclorate** | Convulsii, mioză, edem pulmonar (colinesteraze scăzute) |
| **Stricnină** | Contractură, convulsii, midriază |
| **Alcool** | Hipoventilaţie, hipotermie, halenă caracteristică (biologic: hipoglicemie, alcoolemie > 5 g/l) |
| **Opiacee** | Depresie respiratorie, mioză, vărsături (fenomene colinomimetice) |
| **Tranchilizante** | Areflexie, hipotermie, colaps cardiovascular, depresie respiratorie |
| **Antidepresoare** | Hiperexcitabilitate, convulsii, midriază, tahicardie, tulburări de conducere cardiacă |
| **Bromuri** | Incoordonare motorie, erupţie maculopapuloasă, iritaţie nazolacrimofaringiană |
| **Paraldehidă** | Depresie cardiorespiratorie, edem pulmonar, halenă specifică (biologic: acidoză) |
| **Cianuri** | Convulsii, midriază, tegumente roşii-vişinii, halenă de migdale amare |
| **Atropină** | Facies vultuos, mucoase uscate, midriază, convulsii, febră, glob vezical, halucinaţii |
| **Anilină, nitrobenzen, nitriţi** | Cianoză (methemoglobinemie), icter (hemoliză toxică) |

b) *Convulsiile.* Constituie o altă manifestare clinică de origine toxică. Convulsiile, determinate fie direct de toxic, fie indirect, prin hipoglicemie sau hipocalcemie, pot constitui un element valoros de orientare a diagnosticului etiologic. Dintre toxicele din acest grup se pot cita : stricnina, santonina, miofilinul (fig. 4.3), antidepresoarele, penicilina (în doze mari de peste 500 000—1 000 000 u/kg/zi sau pe cale intrarahidiană), acidul nalidixic (Negram), sulfamidele hipoglicemiante, HIN, etilenglicolul (lichid antigel), camforul ş.a.

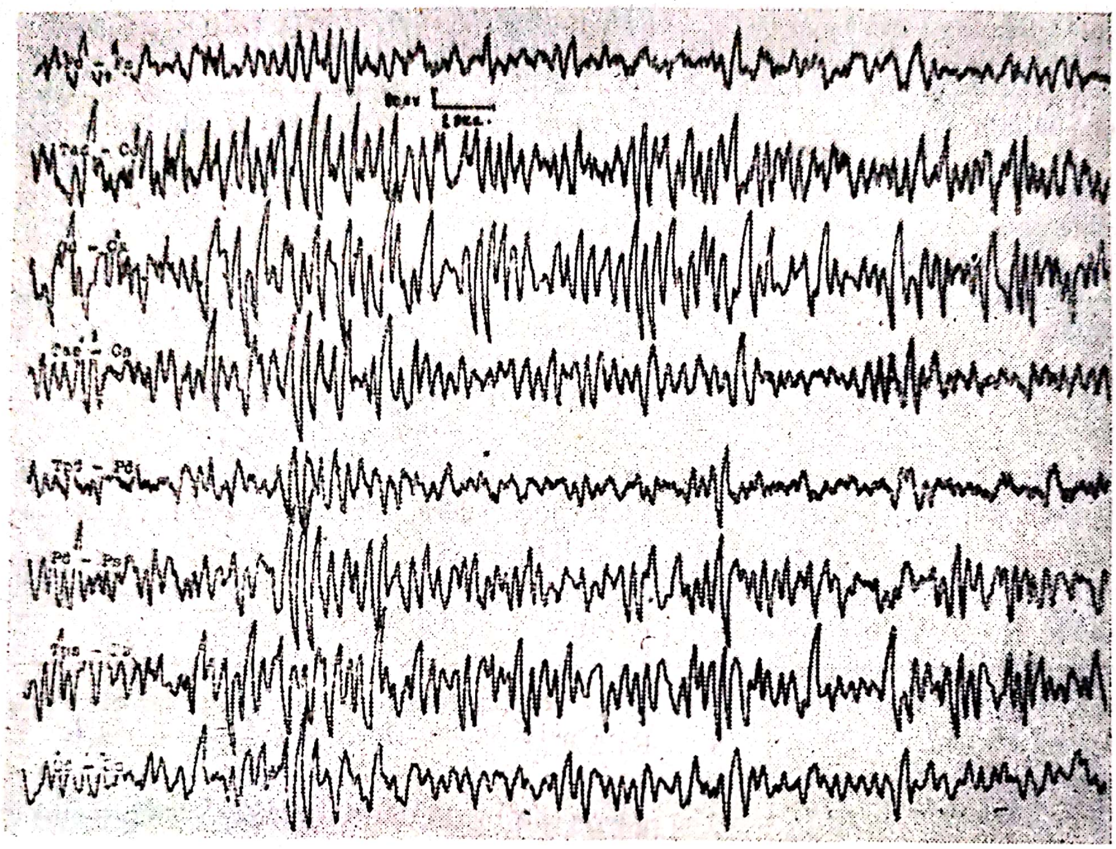


*Fig. 4.3.* Intoxicaţie cu miofilin, convulsii. Aspectul EEG evidenţiază bufeuri generalizate de vîrfuri lente, ample.

c) *Midriaza.* Este un fenomen întîlnit în următoarele intoxicaţii : intoxicaţii cu anticolinergice (atropină, scopolamină etc.), antihistaminice, stricnină, antidepresoare, cianuri ş.a.

d) *Tulburări de termoreglare.* Hipertermia de cauză toxică este întîlnită în intoxicaţiile cu cofeină, amfetamine, atropină, miofilin, aspirină. La adult este tipică intoxicaţia industrială cu dinitrofenol şi dinitrocrezol.

Hipotermia de cauză toxică este mai frecventă decît hipertermia şi se întîlneşte în special în intoxicaţiile prin toxice depresoare ale SNC : barbiturice, meprobamat, fenotiazine, alcool.

e) *Paralizii toxice.* Pot fi realizate de : anticolinesterazice (organofosforate), antipaludice, unele antibiotice (colistin, neomicină, streptomicină), izoniazidă, etionamidă, nitrofurani şi sulfamide, săruri de aur, intoxicaţiile cu plumb.

f) *Halucinaţiile.* Pot apărea în intoxicaţiile cu : atropină, amfetamine, alcool, antihelmintice, ciuperci otrăvitoare, etionamidă, imipramină, negram, cloroquin ş.a.

g) *Starea confuzională*. Poate ajuta la orientarea diagnosticului către una din intoxicațiile cu : antihelmintice (fig. 4.4), digitalice, HIN, PAS, polimixină, vitamină D.

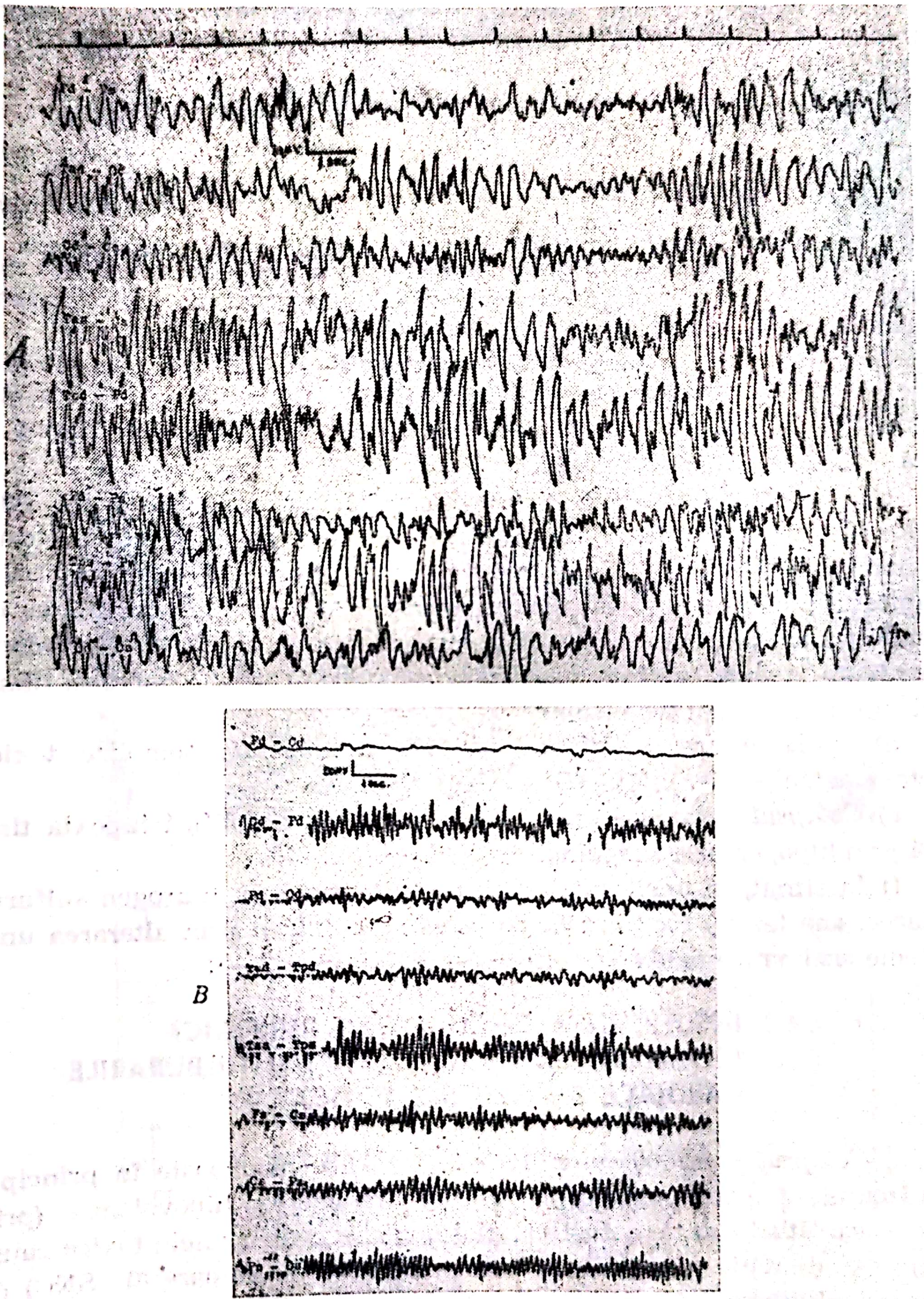


*Fig. 4.4.* Intoxicație cu Nematocton (derivat piperazinic), la un copil de 9 ani. Clinic, agitație psihomotorie.
A — Bufeuri de unde lente în banda theta, bilateral sincrome.
B — După 72 de ore, aspect EEG normal.

h) *Surditatea.* Poate apărea în intoxicațiile cu acid etacrinic, gentamicină, streptomicină, kanamicină, chinină, salicilați.

i) *Amauroza.* Amauroza prin nevrita optică se întîlnește în intoxicațiile cu alcool etilic sau metilic, arsenic pentavalent, chinină și antipaludice de sinteză, sulfură de carbon.

### 4.4.2. INSUFICIENȚA ACUTĂ RESPIRATORIE DE ORIGINE TOXICĂ

Aprovizionarea tisulară cu oxigen poate fi compromisă în cursul unei intoxicații acute prin mai multe mecanisme :

a) *Hipoventilația de origine „centrală“* prin depresia centrilor respiratori bulbari, din intoxicațiile cu : opiacee, barbiturice, tranchilizante, organofosforate, anestezice, alcool etc.

b) *Paralizii ale musculaturii respiratorii* de cauză toxică, în intoxicațiile cu organofosforate, curarizante, botulism. La acestea se pot adăuga tulburările de mecanică ventilatorie din cursul convulsiilor de origine toxică.

c) *Alterarea hematozei pulmonare* în cursul unei intoxicații acute poate fi urmarea : obstrucției căilor aeriene superioare (ex. edemul caustic laringian și intoxicațiile cu acizi și baze corozive) ; obstrucția căilor respiratorii inferioare (prin hipersecreție bronșică din intoxicațiile cu organofosforate, parasimpatomimetice, cloraloză ș.a). ; unui edem pulmonar acut toxic (organofosforate, clor, fosgen, oxid de carbon, amoniac, hidrogen sulfurat, toxice cardiotrope).

d) *Scăderea „capacității de oxigen“ a sîngelui* (hemolize toxice, methemoglobinemie, intoxicații cu oxid de carbon).

e) *Colapsul cardiovascular* de origine toxică amplifică hipoxia tisulară prin hipoperfuzie sanguină.

f) În sfîrșit, în unele intoxicații (cianuri, fluoruri, hidrogen sulfurat, opiacee, anestezice) *scad consumul celular de oxigen* prin alterarea unor sisteme enzimatice oxidative (citocromi, citocromoxidază).

### 4.4.3. INSUFICIENȚA CIRCULATORIE PERIFERICĂ (COLAPSUL CARDIOVASCULAR) ȘI TULBURĂRILE CARDIACE DE ORIGINE TOXICĂ

a) *Colapsul cardiovascular* de cauză toxică recunoaște în principal următoarele 3 mecanisme principale de producere : hipovolemie (prin diaree, vărsături sau hemoragie și plasmexodie pentru unele toxice caustice) ; vasodilatație paralitică (în intoxicațiile cu depresoare ale SNC) cu ruperea echilibrului între spațiul vascular conținător și masa sanguină circulantă ; colaps cardiogen (prin scăderea forței de contracție cardiacă în intoxicațiile cu substanțe cardiotrope).

b) *Tulburările cardiace* de origine toxică pot fi foarte diverse, în funcție de toxic; tahicardie sinusală (fig. 4.5) întîlnită în intoxicațiile cu atropină (efect anticolinergic) sau derivați triciclici antidepresori; bradicardie sinusală, ce apare în intoxicațiile cu digitalice; tulburări de conducere atrioventriculară (fig. 4.6, 4.7, 4.8) ce apar în intoxicațiile cu di-

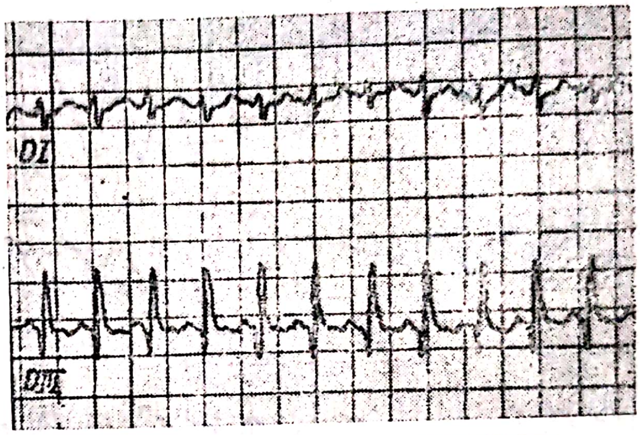


*Fig. 4.5.* Tahicardie sinusală.

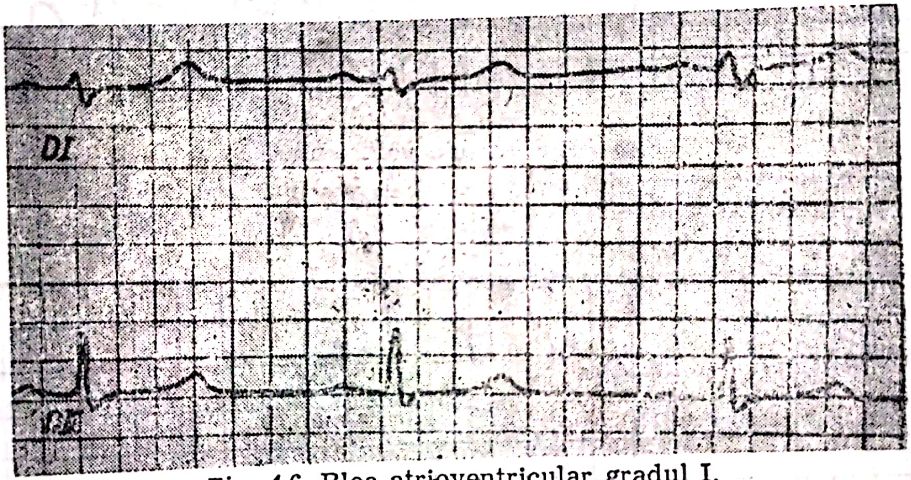


*Fig. 4.6.* Bloc atrioventricular gradul I.

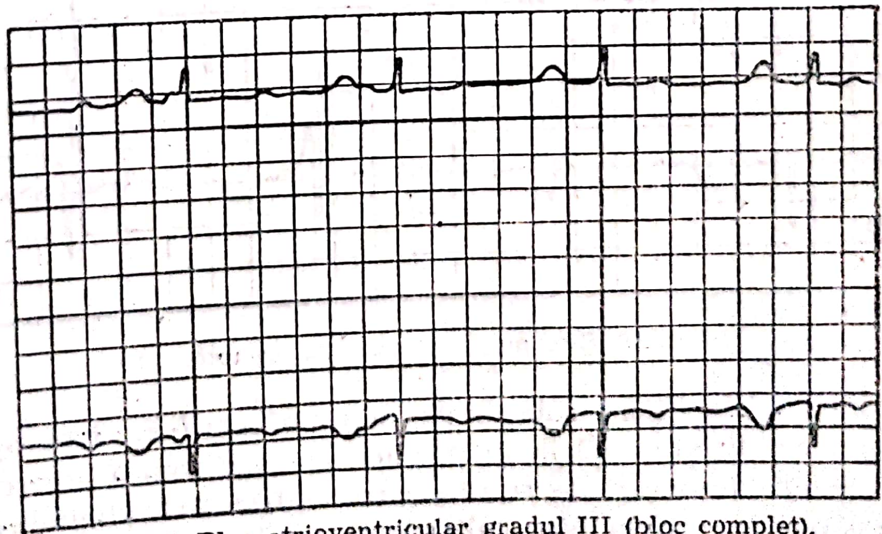


*Fig. 4.7.* Bloc atrioventricular gradul III (bloc complet).

gitalice, antidepresoare, aconit, emetină, tricloretilen; tulburări de conducere intraventriculară (fig. 4.9) (antidepresoare, antiaritmice, antipaludice, precum şi hipoxia şi hiperkaliemia de cauză toxică, indiferent de toxic (fig. 4.10, 4.11, 4.12, 4.13); hiperexcitabilitate miocardică : digitalice, aconit, tricloretilen, substanţele β-stimulante (ex. : izopropilnoradrenalina), iar dintre tulburările metabolice de cauză toxică hipercalcemia şi hipokaliemia; tulburări de repolarizare ventriculară (digitalice, antidepresoare, oxid de carbon, hiperkaliemie de cauză toxică).

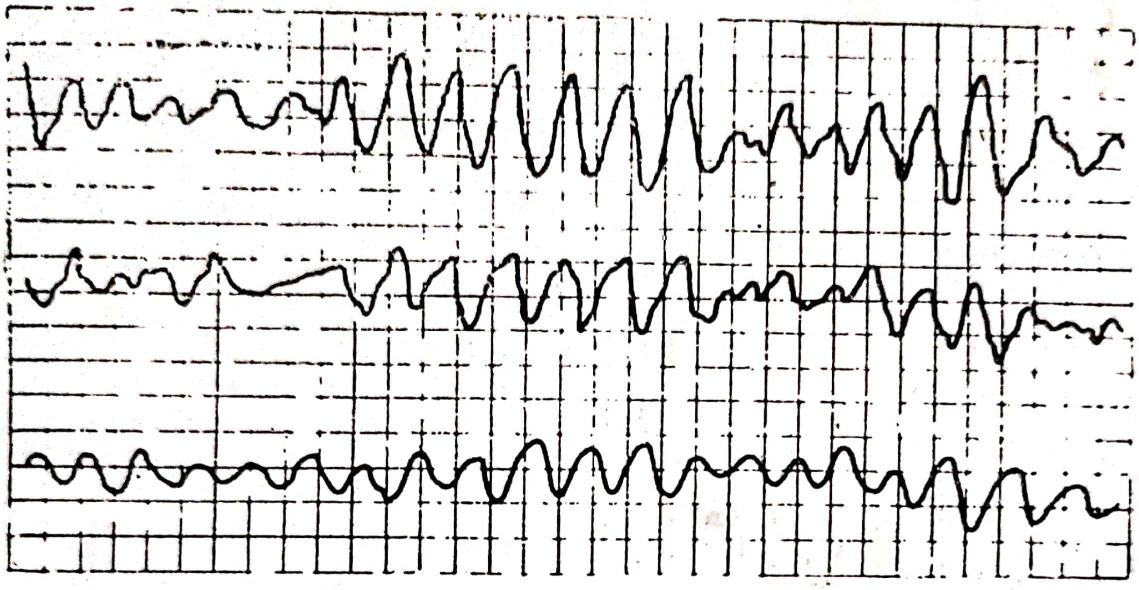


*Fig. 4.8.* Fibrilaţie ventriculară.

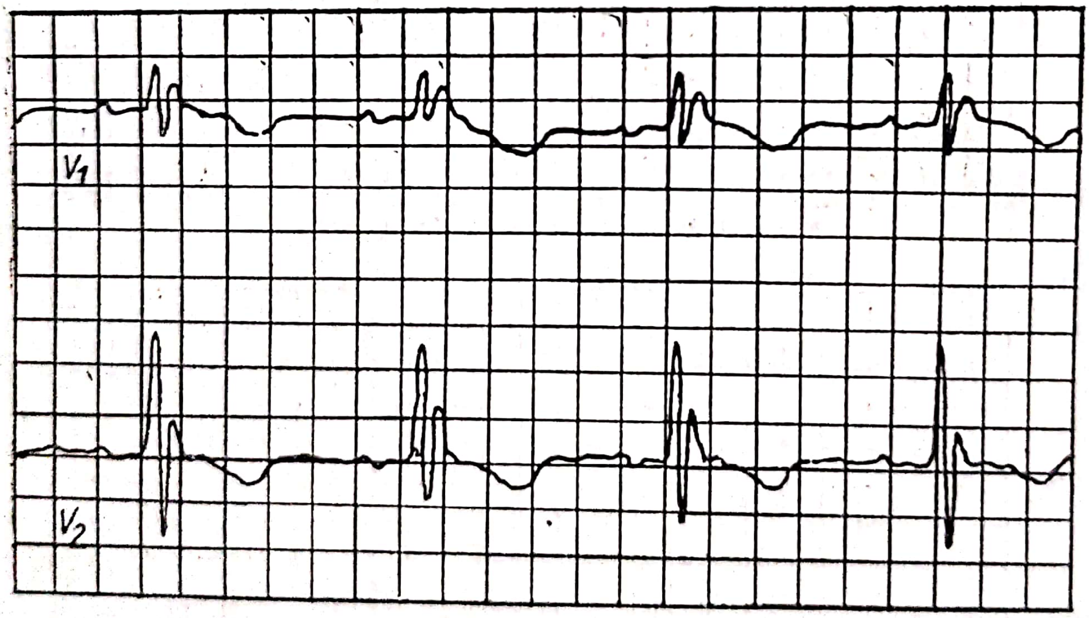


*Fig. 4.9.* Bloc major de ramură dreaptă.

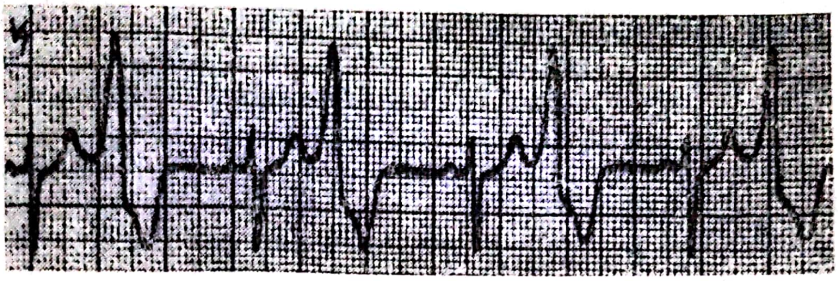


*Fig. 4.10.* Extrasistole ventriculare bigeminate cu cuplaj fix.

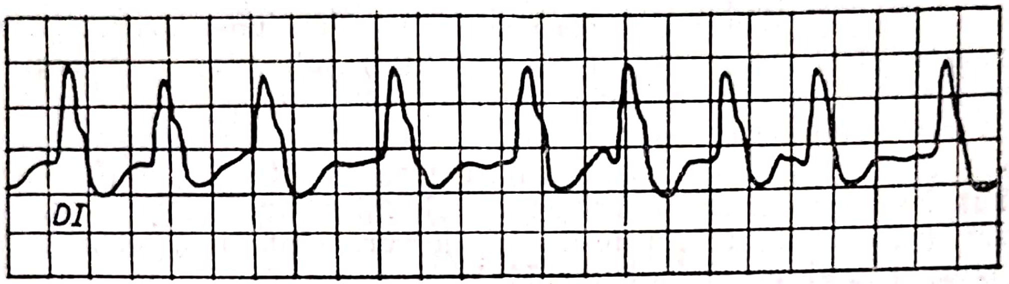


*Fig. 4.11.* Tahicardie ventriculară paroxistică.

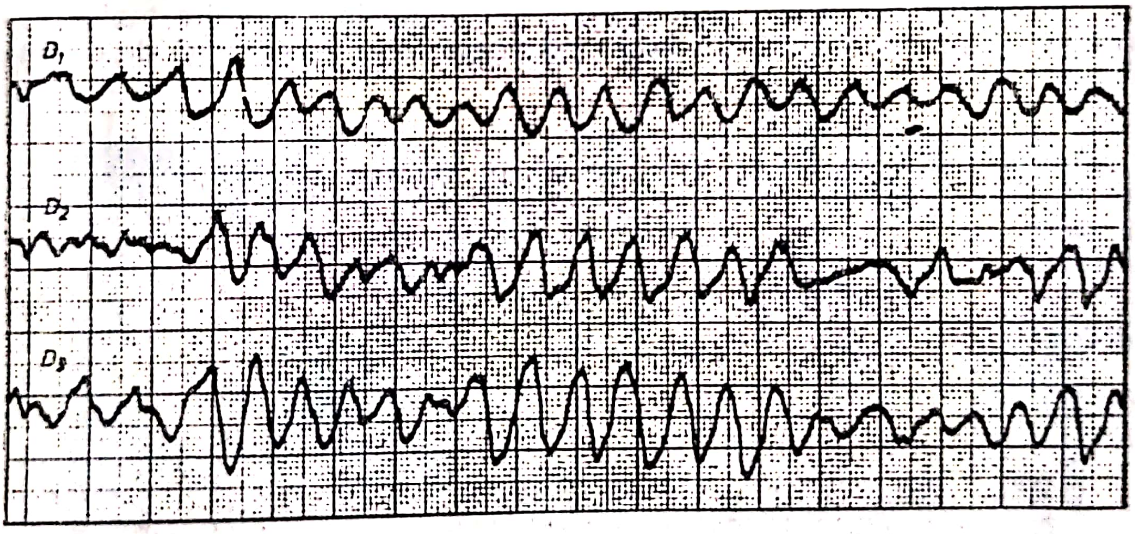
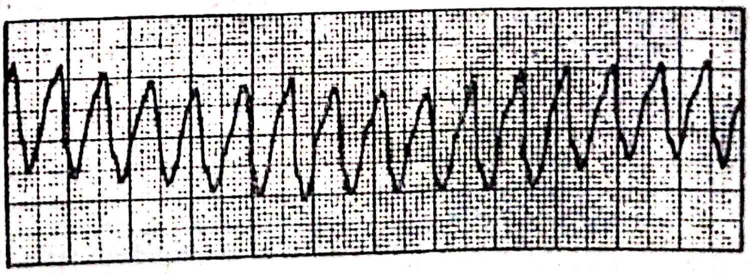


*Fig. 4.12.* Traseu electric de fibrilație ventriculară.

*Fig. 4.13.* Flutter ventricular.



## 4.4.4. MANIFESTĂRI RENALE DE ORIGINE TOXICĂ

a) *Insuficiența acută renală* în cursul unei intoxicații acute poate recunoaște următoarele mecanisme :

— toxicitate renală directă : săruri metalice (mercur, aur, bismut, arsenic), antibiotice (cefaloridina, colistin, kanamicina, neomicina, streptomicina, tetraciclinele), unii solvenți organici (tetraclorura de carbon, etilen- și propilenglicol), substanțe iodate de contrast ;

— alteori necroza tubulară are cauză ischemică și este urmarea unui colaps cardiovascular de cauză toxică (ex. : ciuperci otrăvitoare, hipotensoare, barbiturice, meprobamat, imipramină, fenilbutazonă ș.a.) ;

— în fine, insuficiența renală poate fi urmarea unei obstrucții tubulare renale prin hemoglobină (hemolize toxice), sulfamide, metisergid sau în cursul unor hiperuricemii determinate de antimitotice.

b) *Alte manifestări renale de origine toxică* pot fi : nefropatii glomerulare (puromicină, seruri, vaccinuri) ; nefropatii interstițiale (fenacetină, fenilbutazonă, piramidon, paracetamol, sulfamide, antimitotice) ; sindrom nefrotic (metadiona, săruri de aur și mercur, santonina, penicilamina, fenilbutazona, hidralazina, tolbutamidul).

## 4.4.5. MANIFESTĂRI HEPATICE DE ORIGINE TOXICĂ

Hepatitele de origine toxică pot fi împărțite în : hepatite toxice veritabile (fig. 4.14) și hepatite toxice prin hipersensibilitate față de o anumită substanță.

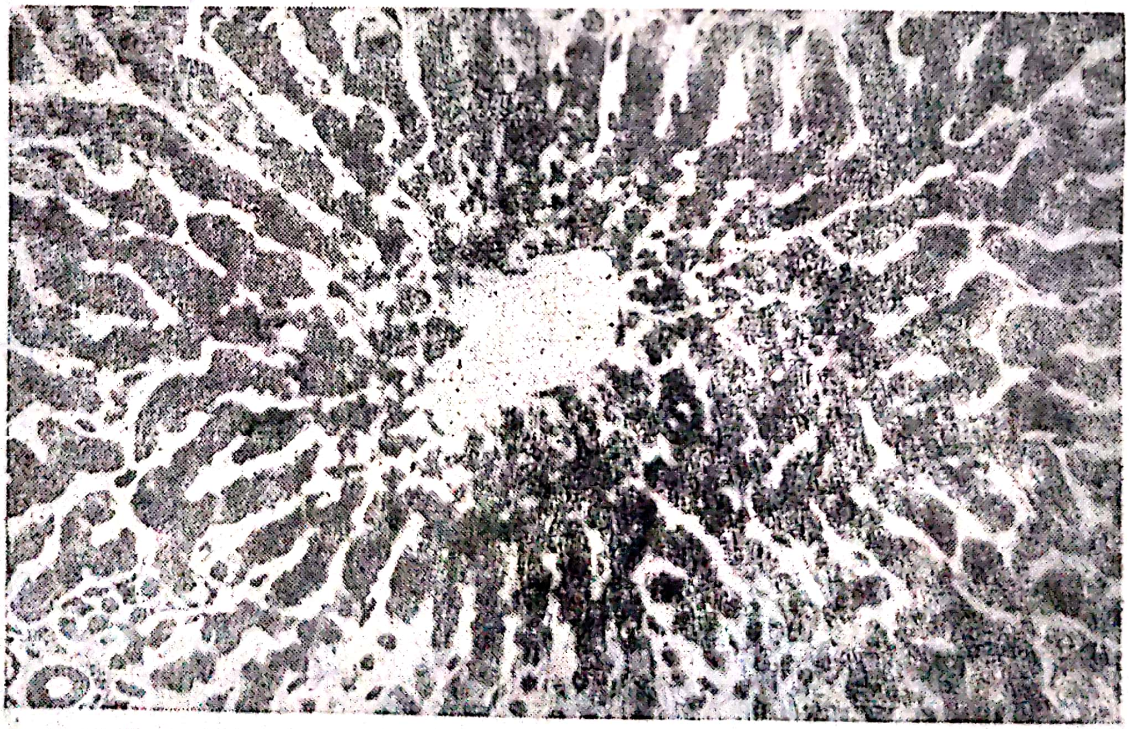


*Fig. 4.14.* Necroză hepatică centrolobulară. Se remarcă distrucția hepatocitelor din jurul venei centrolobulare, cu picnoză nucleară, kariorhexis, karioliză și acidofilie citoplasmatică. Aspectul poate fi întîlnit în intoxicațiile cu ciuperci (Amanita phalloides), tetraclorură de carbon ș.a.

a) *Hepatitele toxice veritabile* (citolitice, colestatice, steatozice, mixte) ; se vor considera aici formele citolitice cu următoarele caractere distinctive : se produc în toate cazurile în care un individ este expus unui toxic hepatic cunoscut ; leziunile de hepatită toxică citolitică pot fi reproduse la animal ; histologic, este vorba de o citoliză hepatică, cu sau fără traducere clinică : necroza interesează parțial lobulul hepatic și se însoțește de o steatoză de importanță variabilă ; nu există semne de colestază și nici reacție inflamatorie ; în caz de supraviețuire, regenerarea hepatică este completă, fără sechele. Dintre toxicele capabile să producă astfel de leziuni pot fi menționate : *Amanita phaloides*, benzenul, naftalina, cloroformul, tetraclorura de carbon, D.D.T., anilina, dinitrofenol, paraldehida, formaldehida, fosforul, arsenul, fenolftaleina, alcoolii alifatici etc.

b) *Într-un număr de cazuri, hepatita nu se realizează atît prin toxicitate directă, cît mai ales prin hipersensibilitate individuală față de substanța respectivă.*

În acest caz hepatita nu poate fi reprodusă în toate cazurile prin administrarea toxicului la om sau animal ; se asociază deseori alte fenomene de intoleranță : hipertermie, *rash*, hipereozinofilie ; uneori se constată pozitivitatea unor teste alergologice, inclusiv testul de transformare limfoblastică în contact cu toxicul.

Dintre aceste toxice se pot cita : fenuron, dilantin, trimetadionă, cloroform, halotan, clorpromazin, tolbutamid ș.a.

### 4.4.6. MANIFESTĂRI DIGESTIVE DE CAUZĂ TOXICĂ

Hemoragii digestive, ulcerații digestive, diaree toxică :

a) *Hemoragiile digestive* însoțesc frecvent intoxicațiile cu acizi și baze corozive, permanganat de potasiu, fenoli, tricloretilen, salicilați, arsenic etc. Alteori o hemoragie digestivă poate fi urmarea unui sindrom hemoragic de cauză toxică (warfarină, heparină, ristocetină, sedormid, antipirină, aspirină, fenilbutazonă, cortizon, acetazolamidă ș.a.).

b) *Ulcerații digestive* determină : cortizonul, indometacinul, fenilbutazona, salicilații ș.a.

c) *Diareea acută de origine toxică* poate apărea în intoxicațiile cu : antibiotice (cicline, neomicină), arsenic, bismut, ciuperci toxice, fosfor, fenolftaleină ș.a.

### 4.4.7. MANIFESTĂRI HEMATOLOGICE DE ORIGINE TOXICĂ

a) *Methemoglobinemia* rezultă din oxidarea Fe feros ($Fe^{+2}$) hemoglobinic în fier feric ($Fe^{+3}$), sub influența unor toxice oxidante, dintre care cel mai frecvent în cauză sînt nitrații (din apa de puț), alături de care — într-o proporție mult mai mică — intervin numeroase alte substanțe : fenacetina, anilina și coloranții de anilină (vopsele, tușuri, cerneluri), cloratul de sodiu, potasiu și aluminiu, ferocianura de potasiu, sulfamidele, xilocaina, rezorcina, nivachinul, nitroglicerina, nitrobenzenul, acetanilida ș.a.

Oxidarea fierului feros ($Fe^{+2}$) hemoglobinic în fier feric ($Fe^{+3}$) are loc și în mod fiziologic, însă nu depășește niciodată 2% din hemoglobina totală ca urmare a intervenției a două hemoglobinreductaze (diaforazele I și II) cuplate pe ciclul pentozofosfat eritrocitar. Din cauza imaturității acestor sisteme enzimatice, riscul de methemoglobinemie este ridicat în special în primele 3 luni de viață. Cînd aproximativ 15% din întreaga cantitate de hemoglobină este transformată în methemoglobină, apare cianoza. La valori de 30% hemoglobină oxidată apare dispnee, stare ebrioasă, cefalee, astenie. La 60% hemoglobină oxidată, se produce comă și depresie respiratorie. În cazuri grave, se asociază hemoliză, stare de șoc și insuficiență renală acută. Diagnosticul pozitiv este sugerat de prezența unei cianoze intense, difuze, la un sugar din primele 3 luni de viață, alimentat de obicei artificial și în absența unor cauze evidente cardiace sau pulmonare care să explice cianoza.

Confirmarea diagnosticului necesită evidențierea unei colorații șocolatii a sîngelui venos, care în contact cu aerul nu virează în roșu, spre deosebire de cianoza prin hipoxie.

Diagnosticul poate fi completat cu examen de certitudine, cu examenul spectrofotometric al hemoglobinei, care evidențiază prezența unei benzi caracteristice de absorbție la 630 mμ.

b) *Hemolize de cauză toxică* pot produce numeroase toxice, dintre care : amfotericina B, ciupercile otrăvitoare, toxicele methemoglobinizante, metildopa, penicilina, vitamina K, hidrogenul arseniat, veninul de viperă ș.a.

c) *Aplazii medulare :* antimitotice, cloramfenicol, mepacrin, nitrofuranii, salicilații, fosforul radioactiv ș.a.

d) *Agranulocitoza :* piramidon, antimetaboliți, antitiroidiene, antimalarice, benzen, barbiturice, cloramfenicol, clorpromazin ș.a.

e) *Hipereozinofilie :* Allopurinol, antihelmintice, clorpromazină, imipramină, Negram, P.A.S., penicilină, fenotiazine, sulfamide.

f) *Anemie megaloblastică* prin deficit de acid folic, pot produce (în administrare de lungă durată însă) : metotrexatul, nitrofurantoina, sulfamidele, fenobarbitalul, hidantoina.

g) *Tulburările de hemostază de cauză toxică* pot avea următoarele cauze : o coagulopatie de producție (prin deficit de sinteză intrahepatică a factorilor de coagulare : II, VII, IX, X, ca urmare fie a unei avitaminoze K, în intoxicațiile cu antivitamine K, fie ca urmare a unei insuficiențe hepatocelulare de cauză toxică) ; trombocitopenie toxică (și/sau trombocitopatie toxică) ; rareori este vorba de un sindrom de coagulare intravasculară (*Amanita phaloides*, colchicină, hemolize toxice) sau excepțional fibrinoliză (semnalată rareori, în intoxicația cu arsenic).

### 4.4.8. TULBURĂRI METABOLICE DE CAUZĂ TOXICA

a) *Acidoze metabolice* pot rezulta în următoarele împrejurări : aport crescut de acizi (intoxicații cu salicilați, izoniazidă, etilenglicol, alcool, clorură de amoniu ș.a. ; de asemenea, în orice stare de șoc de origine toxică) ; pierdere de baze (intoxicația cu acetazolamidă — care produce diureză alcalină — și toate intoxicațiile care determină diaree abundentă, cu pierdere digestivă de baze) ; în sfîrşit, orice insuficienţă renală acută toxică determină acidoză prin imposibilitatea eliminării renale a hidrogenionilor.

b) *Hiperglicemie* produc următoarele toxice : salicilaţii, HIN, Negram, clorpromazina, simpatomimeticele, corticoizii.

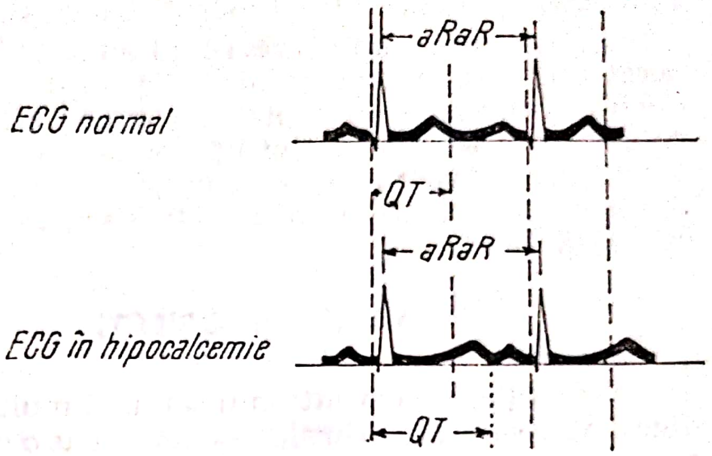


*Fig. 4.15.* Aspect electrocardiografic de hipocalcemie (poate fi întîlnit în intoxicaţiile cu acid oxalic).

1. $QT_c = \frac{QT}{\sqrt{R\text{-}R}} > 0{,}42''$

2. $\frac{aR - aT}{R\text{-}R} = > 0{,}50$

3. unde T ample, ascuţite, simetrice
(criteriile Paupe şi Dalloz)

Prezenţa a cel puţin două criterii pune diagnosticul de hipocalcemie

c) *Hipoglicemie :* alcool, biguanide, I.M.A.O., HIN, THAM, supradozaj insulinic.

d) *Hipocalcemie* (fig. 4.15) : citraţi, oxalaţi, acid oxalic, EDTA, exsanguinotransfuzie cu sînge citratat, alcaloză respiratorie sau metabolică.

## 4.5. DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN INTOXICAŢIILE ACUTE

Diagnosticul pozitiv într-o intoxicaţie acută se sprijină pe 3 elemente : anamneză, examen clinic obiectiv şi examene toxicologice pentru identificarea substanţei în cauză şi numeroase alte investigaţii biologice necesare diagnosticului unor afectări organice sau perturbări metabolice conexe.

### 4.5.1. ANAMNEZA

Aceasta poate fi sugestivă sau afirmă chiar ingestia toxică (în acest caz diagnosticul etiologic este uşor).

Alteori numai o anamneză dirijată, condusă în „manieră poliţistă" (Huault) poate evidenţia contactul cu toxicul. În acest caz, aspectele care se cer lămurite sînt următoarele : care este toxicul ; care este calea de pătrundere (ingestie, inhalație, contact cutanat) ; care este cantitatea de produs absorbit ; cînd a avut loc intoxicația ; care este ora ultimei mese ; care au fost primele manifestări toxice ; ce gesturi de prim ajutor s-au acordat ; cine este intoxicatul (vîrstă, afecțiuni preexistente, particularități individuale : deficit de $G_6PD$, diabet, insuficiență renală ș.a.) ?

În cele mai multe cazuri însă anamneza este incertă sau negativă. În acest caz, elementele care pledează pentru o intoxicație sînt următoarele : debutul brutal, la un copil pînă atunci sănătos ; cronologia deseori evocatoare cu apariția în ordine a semnelor digestive, respiratorii, circulatorii, nervoase și un număr de semne particulare evocatoare : mirosuri particulare ale urinii, halenei, conținutului de vărsătură, mioză, midriază ș.a.

### 4.5.2. EXAMENUL OBIECTIV

Evidențiază frecvent unul sau mai multe din următoarele sindroame : digestiv, respirator, cardiovascular, neurologic, la care se adaugă — cu o frecvență variabilă — manifestări ale unei insuficiențe acute renale sau hepatice, manifestări hemoragice ș.a. Examenul obiectiv (ca și anamneza de altfel) trebuie să fie rapid, pentru a permite în cel mai scurt timp instituirea unui tratament adecvat, viața intoxicatului depinzînd în cea mai mare măsură de promptitudinea și calitatea primelor măsuri de tratament. Chiar în aceste condiții, examenul obiectiv trebuie să fie complet și să urmărească în principal următoarele : tegumentele și mucoasele ; funcția respiratorie (ritm și amplitudine respiratorie, semne „de încărcare“, semne de hipoxie și hipercapnie, halena) ; funcția circulatorie (frecvența și regularitatea bătăilor cardiace, calitatea perfuziei tisulare, timpul de recolorare capilară) ; manifestări digestive (dureri abdominale, disfagie, vărsături, diaree, ulcerații caustice ale mucoasei buco-faringiene ș.a.) ; manifestări urinare (colectarea urinii pentru examen toxicologic, măsurarea diurezei, glob vezical, modificări de culoare a urinii) ; manifestările neurologice care trebuie în special urmărite sînt : nivelul stării de conștiență, prezența convulsiilor, tonus, echilibru, pupile (mioză, midriază), reflexe.

În tabelul 4.3, reprodus după Lanza, sînt înfățișate manifestările clinice dominante pe un lot de 343 cazuri de copii intoxicați.

### 4.5.3. LOCUL EXAMENELOR PARACLINICE ÎN DIAGNOSTICUL UNEI INTOXICAȚII ACUTE

Interesează din acest punct de vedere următoarele aspecte :

a) *Examene toxicologice* (utile diagnosticului etiologic al intoxicației) În acest cadru, distingem 2 categorii de investigații : examene de depistaj extemporaneu (realizabil cu mijloace simple și rapide) și examene toxicologice de specialitate (realizabile în laboratoare specializate de toxicologie, sînt în general laborioase, costisitoare însă puțin răspîndite și disponibile clinicianului, iar rezultatele parvin de obicei tardiv).

*Tabelul 4.3*

**Manifestări clinice în intoxicaţii**

| | *Tricloretilen* | *Teofilină şi xantine* | *Sulfamide hipoglicemiante* | *Salicilaţi* | *Rubigine* | *Chinină* | *Fenotiazine* | *Organofosforate* | *Opiacee (mai ales codeină)* | *Metaldehidă* | *Imipramină* | *Digitalice* | *Colchicină* | *Barbiturice „rapide"* | *Barbiturice lente* | *Butirofenone (haloperidol)* | *Atropină şi atropinice* | *Antivitamina K* | *Antipiretice nesalicilice* | *Etilenglicol (antigel)* | *Alcool etilic* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Amauroză brutală | — | — | — | — | × | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Acidoză metabolică severă | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — |
| Ataxie | — | — | — | — | — | — | × | — | — | × | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | × |
| Comă izolată | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — |
| Comă instalată brutal | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — |
| Comă + apnee | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — |
| Convulsii | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | × | — | × |
| Cianoză care nu dispare sub oxigen | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — |
| Depresie respiratorie | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Deshidratare | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Diaree profuză | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Dureri abdominale | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | × | — | — |
| Alterarea ECG | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Hematemeză | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — |
| Hemoragii profuze | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — |
| Hipertermie | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Hipotermie | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — |
| Hiperventilaţie intensă | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Hipocalcemie | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — |
| Hipoglicemie | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × |
| Midriază | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — |
| Mioză | — | — | — | — | — | — | — | × | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Miros particular | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × |
| Congestie şi tumefacţie facială | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Rigiditate extrapiramidală | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — |
| Uscăciunea mucoaselor | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — |
| Tahicardie | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — |
| Trismus | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — | — | — | — | × | — | — | — | — | — |
| Vărsături incoercibile | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | × | × | — | — | — | — | — | — | — | — |

☒ manifestări prezente

☐ manifestări absente

b) *Examene complementare :* necesare evaluării unor afectări organice sau funcționale de origine toxică, necesare aprecierii gravității intoxicației și conducerii tratamentului.

*Examenele de depistaj extemporaneu* (exemple) :

— Hîrtia reactiv *Phenistix* în contact cu urina sau plasma unui intoxicat cu salicilați virează în violet.

— Hîrtia *Dextrostix* decelează hipoglicemia.

— Examenul de urină evidențiind numeroase cristale de oxalat de calciu la un copil cu stare ebrioasă, tulburări de echilibru, apoi convulsii, comă și acidoză, orientează spre o intoxicație cu etilenglicol.

— La un copil intens cianozat, de obicei sugar în primele 3 luni de viață, alimentat artificial, în absența unor manifestări cardiopulmonare care să explice cianoza, aspectul șocolatiu al sîngelui venos care în contact cu aerul nu-și modifică culoarea, orientează spre o methemoglobinemie.

— Imipramina și substanțele înrudite pot fi depistate cu reactivul Forrest :

| | | |
|---|---|---|
| — bicromat de potasiu | 2% | în părți egale |
| — acid sulfuric | 30% | |
| — acid azotic | 50% | |
| — acid percloric | 20% | |

Punînd în contact părți egale de reactiv cu aspirat gastric se obține un viraj la verde.

— Timpul Quick prelungit la un intoxicat cu manifestări hemoragice, sugerează o antivitamină K (Warfarină).

— În intoxicațiile cu fenotiazine, urina pusă în contact în părți egale cu un reactiv (conținînd perclorură de fier 5% 2 părți și acid sulfuric 30% 98 părți) produce o reacție de culoare variind între roz și violaceu, în funcție de concentrația fenotiazinelor.

Astfel de tehnici de laborator de depistaj rapid a toxicului cu mijloace relativ simple, disponibile la nivelul oricărui spital, sînt numeroase și permit depistarea barbituricelor, benzodiazepinelor, carbamaților, oxidului de carbon, chininei și chinidinei, derivaților triclorați, cloralozei ș.a.

Examenele toxicologice de specialitate, realizabile în laboratoare specializate în acest sens, fac apel în general la tehnici laborioase și costisitoare. Au avantajul că permit dozarea toxicului. Pe lîngă tehnicile colorimetrice relativ simple și rapide, laboratorul modern de toxicologie utilizează pe scară tot mai largă un număr de tehnici proprii farmacologiei : biochimice, cromatografice, imunoenzimatice, radioimunologice, spectrografice ș.a. Alte examene complementare sînt destinate să aprecieze prezența și severitatea afectării diferitelor homeostazii (gaze sanguine, echilibru acidobazic, hidroelectrolitic, glicemie ș.a.) sau să permită recunoașterea unor afectări toxice organice (insuficiență hepatică, renală, tulburări de ritm cardiac ș.a.m.d.).

Rezultatele acestor investigații, obligatorii de altfel în cazul oricărui bolnav în stare gravă, indiferent de afecțiunea cauzală, au de asemenea scopul de a permite un tratament cît mai adecvat, unui caz dat de intoxicație acută.

## 4.6. TRATAMENTUL INTOXICAȚIILOR ACUTE

Punerea în discuție a mijloacelor de tratament actualmente disponibile în intoxicațiile acute, permit să distingem următoarele : măsuri de profilaxie ; măsuri generale de tratament, utile în măsură diferită în orice intoxicație acută la copil (mijloace de tratament comune tuturor intoxicațiilor) ; mijloace specifice de tratament, dependente de natura toxicului într-un caz dat.

### 4.6.1. MĂSURI DE PROFILAXIE

Necesitatea instituirii la scară socială a unui program de măsuri profilactice pare în prezent singura contramăsură eficace, capabilă să stăvilească tendința naturală de continuă creștere a frecvenței intoxicațiilor la copil.

Premisa obiectivă a acestui deziderat îl constituie faptul că marea majoritate a intoxicațiilor copilului sînt pe deplin evitabile, chiar în condițiile actuale de extremă proliferare și utilizare a substanțelor medicamentoase și variatelor toxice nemedicamentoase. Responsabilitatea revine din acest punct de vedere pe de o parte medicului și familiei, iar pe de altă parte statului.

#### 4.6.1.1. SARCINI CE REVIN MEDICULUI

a) Ele privesc în primul rînd *mijloacele de educație sanitară* ce interesează familia, realizabile prin conferințe, publicații, emisiuni radiodifuzate sau televizate, mijloace directe. Recomandările trebuie să privească : păstrarea medicamentelor și toxicelor în ambalaje originale sau corect etichetate, în locuri inaccesibile copiilor, diferite de locul de păstrare a alimentelor ; distrugerea medicamentelor și toxicelor care au rămas nefolosite ; avertizarea părinților asupra toxicității unor medicamente și produse de uz casnic ; supravegherea și educația copiilor ; evitarea automedicației ; sfaturi despre primele măsuri în caz de intoxicație acută.

b) *Sarcini ce revin medicului privind modul de prescriere a medicamentelor :*

— prescripțiile trebuie să fie corecte și clare pentru evitarea unor eventuale greșeli de administrare ;

— cunoașterea contraindicațiilor unor medicamente la copil ;

— prescrierea unor cantități mici, strict necesare tratamentului acut, care să evite stocajul în casă al unor medicamente cu toxicitate ridicată.

c) *Obligativitatea medicului de a cere un examen neuropsihologic de specialitate oricărui adolescent intoxicat (risc de recidivă).*

#### 4.6.1.2. MĂSURI DE ORDIN GENERAL (ELE PRIVESC STATUL ȘI INDUSTRIILE PRODUCĂTOARE DE MEDICAMENTE ȘI SUBSTANȚE CHIMICE TOXICE)

a) *Limitarea proliferării și diversificării producției de medicamente* în măsura în care aceasta nu corespunde unor necesități obiective și vizează scopuri exclusiv comerciale (se vorbește în acest sens despre o veritabilă „escaladare“ medicamentoasă și chimică cu cele peste 10 000 de noi produse medicamentoase care apar anual în lume).

b) *Adoptarea de legi privitoare la obligativitatea firmelor producătoare de medicamente sau substanțe toxice* de a realiza ambalaje care să nu permită accesul copilului la toxic.

## 4.6.2. MIJLOACE DE TRATAMENT COMUNE TUTUROR INTOXICAȚIILOR

Acestea cuprind măsuri care, în funcție de locul și modul de interceptare a toxicului sau consecințelor acestuia, vizează mai multe obiective.

- *Înlăturarea, diminuarea sau neutralizarea toxicului la nivelul porții sale de intrare*

*Calea digestivă:* evacuare gastrică (prin producere mecanică sau medicamentoasă de vărsături și spălătura gastrică); evacuarea conținutului intestinal prin purgativ; neutralizarea toxicului la nivelul porții de intrare digestivă (cărbune activat, soluție de permanganat de potasiu, soluții coloidale de felul laptelui sau albușului de ou ș.a. în funcție de toxic).

*Calea cutanată:* decontaminare prin spălare abundentă cu apă simplă sau apă și săpun, pentru unele intoxicații cu solvenți organici; neutralizare cu ajutorul unor substanțe neutralizate diferite, în funcție de toxic.

*Calea pulmonară:* hiperventilație; oxigen.

- *Diminuarea concentrației toxicului în sînge și țesuturi* (metode de epurare) *sau neutralizarea toxicului* (antidoturi).

a) *Metode de epurare:* epurare renală (diureza osmotică); dializă extrarenală: hemodializă, peritoneodializă; exsanguinotransfuzie; epurare pulmonară (toxice volatile) prin hiperventilație mecanică.

b) *Neutralizarea toxicului prin substanțe antidot.*

- *Metode nespecifice „de reanimare“* menite să asigure funcțiile vitale și să permită supraviețuirea intoxicatului pînă la obținerea vindecării ca urmare a detoxifierii metabolice și eliminării pe căi naturale a toxicului.

### 4.6.2.1. INLĂTURAREA, DIMINUAREA SAU NEUTRALIZAREA TOXICULUI LA NIVELUL PORȚII DE INTRARE

1. **Eliminarea și neutralizarea toxicelor ingerate.**

a) *Provocarea de vărsături*

Este o metodă aproape complet abandonată în favoarea spălăturii gastrice, deși păstrează totuși un număr de indicații precise: medicamente tabletate, toxice vegetale, alimente toxice, stomac anterior plin, toate reprezentînd situații în care spălătura gastrică are puține șanse de a evacua stomacul.

Contraindicațiile inducerii de vărsături sînt legate de:

— riscul de aspirație (comă toxică, convulsii, intoxicații cu petrol și derivați, intoxicații cu detergenți spumanți);

— riscul de perforaţie şi hemoragie (ingestia de corozive).

Dezavantajele inducerii de vărsături : evacuare gastrică incompletă.

Modalităţi de inducere a vărsăturilor :

— mecanic (în condiţii improvizate) prin excitare faringiană cu o spatulă ;

— medicamentos : siropul de ypeca şi apomorfina :

- siropul de ypeca (utilizat clasic ca prim ajutor la domiciliul intoxicatului). Se administrează în doză de 1 linguriţă/an de vîrstă, diluată într-un volum de 10 ori mai mare de apă simplă sau bicarbonatată. Doza se poate repeta o singură dată după 30 min., fără a depăşi 30 ml cantitate totală. Nu se administrează în asociere cu cărbunele activat ; vărsăturile se produc în 15—20 min. în 80—90% din cazuri ; eficienţa vărsăturilor este redusă (evacuare gastrică incompletă) ;
- apomorfina este un emetic puternic, producînd vărsături energice în 100% cazuri, în 3—6 min. ; se administrează în doză de 0,10—0,15 mg/kg i.m. sau s.c. (administrare unică) ; eficienţa creşte dacă stomacul este plin (se administrează lichide : 15 ml/kg) ; ca dezavantaje se notează : substanţă instabilă (conservare la întuneric, controlul culorii la 3—4 săptămîni) ; depresie respiratorie (beneficiază de Lorfan 0,02 mg/kg sau Nalline 0,1 mg/kg şi pe doză).

b) *Spălătura gastrică*

Este o metodă larg răspîndită şi cea mai eficace modalitate de evacuare gastrică (fig. 4.16).

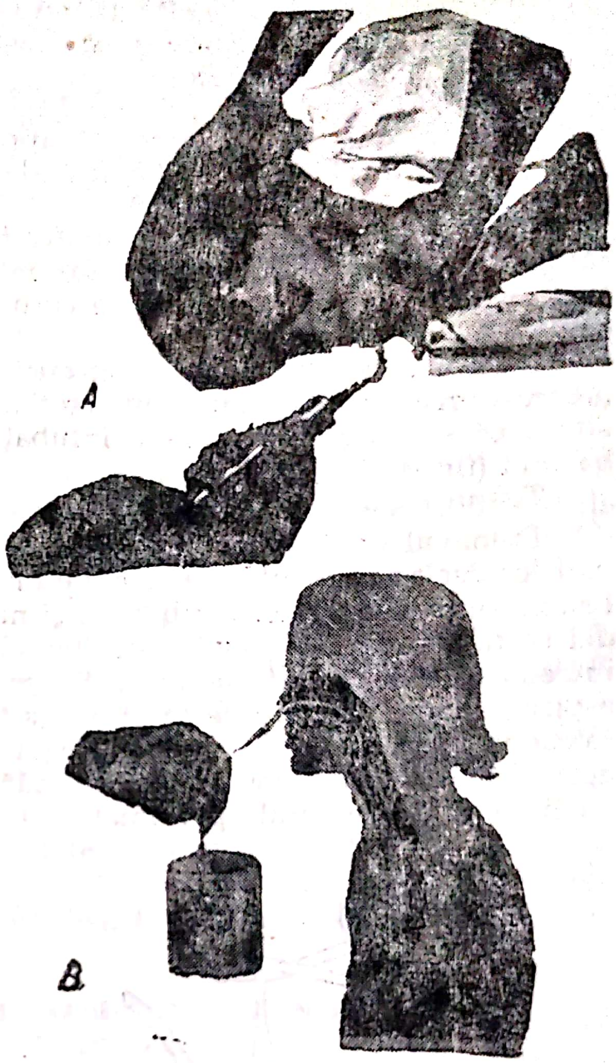


*Fig. 4.16.* Tehnica spălăturii gastrice la sugar şi copilul mic.

A. Sonda de spălătură gastrică (vezi textul), se va introduce (la sugar şi copilul mic) pe cale orală. După aspirarea conţinutului gastric cantităţile de lichid de spălătură alese (corespunzător volumului unei mese pentru vîrsta copilului), vor fi introduse şi extrase din stomac în mod repetat (de 10—12 ori). Înainte de extragerea sondei tubul va fi pensat. Se observă poziţia „de securitate" a copilului, în decubit lateral stîng, cu capul mai jos decît trunchiul şi faţa uşor orientată în jos.

B. Pentru stabilirea poziţiei sondei, extremitatea sa externă se scufundă în lichid. Dacă în vas aerul barbotează continuu în expir, sonda este în căile aeriene. Dacă se elimină doar cîteva bule de gaz în special cînd se comprimă abdomenul, sonda se găseşte în stomac.

Indicațiile sale trebuie cît mai mult extinse :

— chiar după 8—12 ore după ingestia toxicului (toxice cu absorbție lentă : digitalice, barbiturice) ;

— uneori repetate în primele 12—48 ore (toxice care după absorbție sînt resecretate în stomac : arsen, imipramină) ;

— chiar după vărsături (toxice aderente la mucoasa gastrică : metale grele, imipramina, metaldehida).

Contraindicațiile sînt aproximativ aceleași ca și ale inducerii de vărsături : coma toxică, convulsii, intoxicații cu stricnină ; ingestie de petrol și derivați ; ingestia de substanțe corozive ; ingestia de detergenți spumanți.

Riscurile de aspirație intrabronșică a conținutului de spălătură gastrică (mici cantități pot reflua pe lîngă sonda de spălătură) pot fi depășite dacă se practică prealabilă intubație traheală, folosind o canulă cu balonet (fig. 4.17).

*Tehnica spălăturii gastrice*

Bolnavul va fi plasat în poziție „de securitate" (decubit lateral, capul mai jos decît trunchiul, fața orientată în jos). Se folosește o sondă de calibru mare (Fraucher nr. 8 sub 2 ani și nr. 12 peste 2 ani). Lubrefierea sondei se face cu apă (de evitat substanțele uleioase). La copil sonda se introduce de preferință pe gură. Se verifică poziția sondei în stomac. Se aspiră primele cantități de conținut gastric pentru examen toxicologic. Se folosește apoi un amestec în părți egale de apă și ser fiziologic (de evitat apa simplă : risc de „intoxicație cu apă"). Cantitatea introdusă la un pasaj va fi egală cu volumul aproximativ al unei mese pentru vîrsta copilului. Evacuarea se face prin sifonaj, aspirație sau excitare faringiană. Se repetă pînă se obține un lichid clar (se folosesc în total între 150—1 500 ml). Se face un bilanț riguros al lichidelor administrate și evacuate. La sfîrșitul spălăturii se introduce pe sondă un neutralizant, în funcție de toxic : suspensie apoasă de cărbune activat (de 5—10 ori volumul presupus al toxicului), tanin (alcaloizi, glicozizi, metale grele), apă bicarbonatată (în intoxicațiile cu fier), calciu (oxalați, fluoruri), colestiramină (digitalină ș.a.). Extragerea sondei după pensare prealabilă (evită riscul de aspirație traheală).

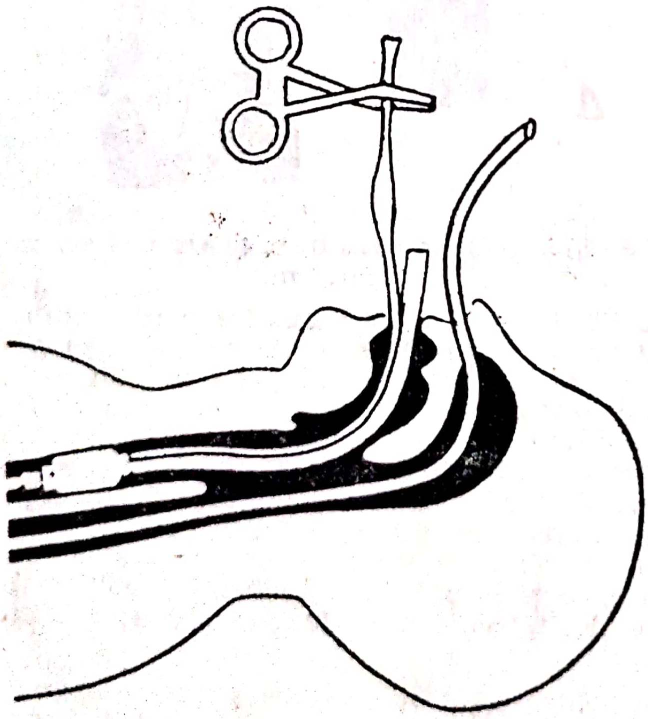


*Fig. 4.17.* Spălătura gastrică în stările comatoase trebuie practicată numai în condițiile unei prealabile intubații orotraheale cu o sondă traheală prevăzută cu balonaș obturator.

c) *Evacuarea conținutului intestinal*

*Purgativ :* sulfat de sodiu (2 g/an de vîrstă) pe sondă, la sfîrşitul spălăturii gastrice (de evitat sulfatul de magneziu : depresie respiratorie).

*Indicaţii :* cînd spălătura gastrică se face tardiv sau incomplet.

*Contraindicaţii :* corozive, preexistenţa diareei şi vărsăturilor.

*Clismele evacuatorii* sînt, în general, ineficace şi *nu se recomandă.*

2. **Îndepărtarea toxicelor ce contaminează tegumentele.**

— Scoaterea hainelor şi tamponare uscată.

— Spălarea abundentă cu apă şi săpun (pentru toxice insolubile în apă se pot folosi solvenţi de tipul alcool, acetonă, apoi spălare abundentă cu apă şi săpun).

— Acizii slabi şi bazele slabe vor putea fi folosiţi pentru tamponarea bazelor şi respectiv acizilor tari numai după spălare abundentă prealabilă cu apă (pentru evitarea reacţiilor exoterme cu risc de agravare a leziunilor iniţiale).

3. **Îndepărtarea toxicelor pătrunse în sacul conjunctival.**

— Spălătură abundentă cu ser fiziologic călduţ sub mică presiune (la nevoie : apă sterilă sau chiar apă simplă).

— Nu se vor administra local antidoturi.

— Se îndrumă copilul într-un serviciu de specialitate.

4. **Metode de îndepărtare pentru toxicele injectate.** Măsurile de prim ajutor (pînă la transportul în spital) constau în : aplicarea unui garou deasupra locului administrării cu precauţia de a nu suprima circulaţia arterială (puls perceptibil la nivelul arterelor subiacente) şi aplicarea unei pungi cu gheaţă la locul administrării.

5. **Pentru toxicele volatile inhalate** măsurile utile constau în : scoaterea intoxicatului din mediul toxic şi transportul neîntîrziat în spital ; oxigen ; eventual, hiperventilaţie (carbogen : $CO_2$ 3% în $O_2$ sau hiperventilaţie mecanică).

### 4.6.2.2. DIMINUAREA CONCENTRAŢIEI TOXICULUI ÎN SINGE ŞI ŢESUTURI (METODE DE EPURARE) ŞI NEUTRALIZAREA TOXICULUI (ANTIDOTURI)

1. **Metode de epurare.**

Indicaţii : eliminare incompletă a toxicului printr-o spălătură gastrică făcută tardiv sau imperfect.

Metodele constau în : epurarea pe cale renală (diureza osmotică) ; epurarea extrarenală (hemodializa, dializa peritoneală) ; exsanguinotransfuzia ; epurarea pulmonară (hiperventilaţie) a toxicelor volatile.

a) *Epurarea renală (diureza osmotică).*

Principiu : cele mai multe toxice, în special toxicele hidrosolubile cu mică afinitate pentru proteinele plasmatice, se elimină pe cale renală. Inducerea terapeutică a unei diureze abundente echivalează cu o epurare pe cale renală a toxicului. *Contraindicaţii :* insuficienţă cardiacă şi renală (risc de supraîncărcare volemică).

Limitele metodei sînt următoarele : toxicele puternice legate de proteinele plasmatice (nu ultrafiltrează renal) ; toxice fixate în ţesuturi (în special toxicele liposolubile).

Dr. Mar

Precauții : evaluarea ritmică a bilanțului lichidelor ; cîntărirea repetată a copilului ; evaluarea semnelor de hiperhidratare sau deshidratare ; urmărirea ionogramei sanguine și urinare și echilibrului acidobazic.

Criterii de eficiență : volumul lichidelor perfuzate trebuie să atingă 4 l/m$^2$/zi (dublul nevoilor fiziologice) ; diureză optimă = 0,1 ml/kg/min (de 3—4 ori normalul) ; densitate urinară $<$ 1 025.

*Tipuri de diureză osmotică*

- *Diureza osmotică neutră :*

— volum lichide : 4 l/m$^2$/zi ;

— compoziție : 2/3 glucoză 10% ; 1/3 manitol 10% (2 g/kg/zi) ; NaCl : 3 g/l ; KCl : 2 g/l.

- *Diureza osmotică ionizată (alcalinizantă sau acidifiantă)*

— *Diureza osmotică alcalinizantă*

Indicații : toxice cu reacție ușor acidă (ex. : barbiturice, salicilați).

Mod de acțiune : alcalinizarea crește gradul de ionizare a toxicului din ultrafiltratul renal și împiedică retroresorbția tubulară (crește eliminarea).

Volum de lichide : 4 l/m$^2$/zi.

Compoziția lichidelor : 1/3 manitol 10% (2 g/kg/zi în 4 administrări în perfuzie) ; 1/3 glucoză 10% ; 1/3 bicarbonat de sodiu 14‰ ; NaCl (3 g/l) ; KCl (3 g/l).

— *Diureza osmotică acidifiantă*

Indicații : toxice, cu reacție ușor alcalină (chinină, imipramină).

Mod de acțiune : crește ionizarea toxicului în ultrafiltrat și scade retroresorbția tubulară.

Volum de lichide : 4 l/m$^2$/zi.

Compoziție : 1/3 manitol 10% (2 g/kg/zi) ; 1/3 glucoză 10% ; NaCl (3 g/l) ; KCl (sub 2 g/l) ; soluție acidifiantă (clorhidrat de arginină, clorură de amoniu, vitamina C).

*Contraindicații :* acidoză severă preexistentă.

*NB* — în intoxicația cu imipramină, prezența tulburărilor de conducere cardiacă impune, dimpotrivă, alcalinizarea (lactat de sodiu sau bicarbonat).

b) *Hemodializa și dializa peritoneală*

Sînt metode de epurare puțin folosite (cu unele excepții).

Indicații (parțial în funcție de proprietățile toxicului) :

— toxicul să fie distribuit în faza apoasă, să nu se acumuleze în țesuturi și să fie deci accesibil dializării ;

— să nu fie puternic legat de proteinele plasmatice (nedializabil) ;

— toxicitatea să fie corelată cu concentrația sa în sînge ;

— în special în intoxicațiile grave care depășesc resursele obișnuite, mai ales dacă se asociază insuficiență renală, colaps, depresie respiratorie (ex. : barbiturice, HIN, salicilați, bromuri, hidantoină).

Precauții : asepsie riguroasă (risc infecțios), control strict al echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic.

Eficienţa creşte prin adaos de albumină în lichidul de dializă. Dintre cele 2 metode, dializa peritoneală deşi de 3—4 ori mai puţin eficace ca hemodializa, este mai uşor de realizat (necesită mijloace tehnice restrînse).

În tabelul 4.4 (după Huault) sînt redate toxicele dializabile.

Exemple de concentraţii sanguine pentru unele toxice ce obligă la epurare extrarenală : veronal sodic = 400 mg/l ; fenobarbital = 130 mg/l ; alcool etilic = 6 g/l ; meprobamat = 200 mg/l ; alcool metilic = 1 g/l ; bromuri = 1 g/l.

*Tabelul 4.4*

**Toxice dializabile**

| | |
|---|---|
| 1. *Barbiturice :* | Fenobarbital, Ciclobarbital, Amobarbital, Secobarbital, Pentobarbital |
| 2. *Tranchilizante şi sedative :* | Glutetimid, Difenilhidantoina, Primidon, Meprobamat, Heroină, Codeină, Gallamină, Paraldehidă, Cloralhidrat ş.a. |
| 3. *Analgetice :* | Aspirină, Fenacetină, Amidopirină, Dextropropoxifen ş.a. |
| 4. *Toxice halogenate :* | Bromuri, Cloruri, Ioduri, Fluoruri |
| 5. *Săruri metalice :* | Calciu, Fier, Plumb, Potasiu, Magneziu, Stronţiu, Sodiu |
| 6. *Alcooli :* | etilic, metilic, etilenglicol, izopropanol |
| 7. *Antibiotice :* | Streptomicina, Kanamicina, Gentamicina, Neomicina, Penicilina, Ampicilina, Polimixina, Cefalotina, HIN ş.a. |
| 8. *Toxice endogene :* | amoniac, acid uric, bilirubină, acid lactic, cistină |
| 9. *Toxice diverse :* | anilină, tiocianat, clorat de sodiu şi potasiu, acid boric, dextroamfetamină, ergotamină, opiacee, chinină, camfor, atropină |

c) *Exsanguinotransfuzia*

Este de asemenea folosită în intoxicaţiile acute.

Este indicată mai ales la nou-născut şi sugarul mic în : intoxicaţii cu substanţe hemolizante ; toxice intens legate de proteinele plasmatice (nedializabile) ; cînd coexistă insuficienţă cardiacă, renală sau colaps.

Exemple : anilină, benzen, naftalină, ciuperci toxice, sulfat de cupru, sulfat de fier, arsen (în primele 8 ore) ş.a.

d) *Epurarea pulmonară*

Indusă chimic (carbogen : $CO_2$ 3% în oxigen pur) sau prin intermediul ventilaţiei mecanice, hiperventilaţia pulmonară reprezintă o metodă utilă de epurare respiratorie a toxicelor volatile.

Exemple : tricloretilen, tetraclorură de carbon, alcooli, oxid de carbon, benzen, xilen, solvenți organici ș.a.

2. **Neutralizarea toxicelor prin substanțe antidot.**

Constituie o modalitate de tratament cu valoare relativ limitată ca urmare :

— a numărului mic de antidoturi în comparație cu numărul toxicelor ;

— iar pe de altă parte ca urmare a faptului că multe antidoturi au o toxicitate proprie și nu corespund definiției după care „un antidot este o substanță netoxică capabilă să neutralizeze proprietățile toxice ale altei substanțe“ (Littré).

După modul de acțiune distingem : antidoturi chimice (neutralizează fizicochimic toxicul) ; antidoturi „fiziologice“ (antagonizează efectele farmacologice ale toxicului).

După locul de acțiune se disting : antidoturi topice, pentru uz local, în special substanțe neutralizante ce pot fi administrate pe cale digestivă și care sînt din punctul de vedere al clasificării precedente, antidoturi chimice și antidoturi „sistemice“, utilizabile pe cale parenterală pentru neutralizarea toxicelor deja absorbite în organism, sau contracararea efectelor lor farmacologice.

a) *Antidoturi „topice“*

După modul neutralizării toxicului la nivelul tubului digestiv, există mai multe tipuri :

1) neutralizarea prin adsorbție : cărbunele activat, amidonul (de evitat ! antidotul „universal“ : cărbune activat + acid tanic + hidroxid de magneziu) ;

2) formare de compuși insolubili neresorbabili : bicarbonatul de sodiu (în intoxicațiile cu preparate de fier) ; calciul (în intoxicațiile cu oxalați, fluoruri) ; soluții coloidale (lapte, albuș) : intoxicații cu metale grele, acizi, alcaloizi, glicozizi ;

3) oxidare : soluția de permanganat de potasiu 1 : 10 000 (în intoxicațiile cu alcaloizi, fosfor, fenol, cianuri, opiacee) ;

4) formare de combinații netoxice : acționează acizi slabi și bazele slabe în tamponarea bazelor și respectiv acizilor tari ;

5) prin chelare acționează colestiramina (care leagă în tubul digestiv ireversibil unele toxice steroidiene cu ciclul enterohepatic).

b) *Antidoturi „sistemice“ (uz parenteral)*

- *Antidoturi chimice*, ce acționează prin :

1) *Mecanism competitiv :*

— oxigenul în intoxicațiile cu oxid de carbon (administrarea de $O_2$ 100% timp de 30 min transformă întreaga cantitate de carboxihemoglobină în oxihemoglobină) ;

— etanol (0,5—1 g/kg/4 h) previne metabolizarea metanolului în derivații săi toxici (formaldehidă și acid formic) ;

— dimercaptopropanololul (DMP) în doză de 2,5—4 mg/kg/4—6—12 h protejează enzimele tiolice față de unele toxice metalice (Hg, Au, As, Bi, Cu) ;

— vitamina $B_6$ în intoxicația cu HIN ;

— vitamina K în intoxicațiile cu dicumarinice (Warfarină) ;

— clorurile, în intoxicațiile cu bromuri ;

— sulfatul de magneziu, în intoxicația cu săruri de bariu ;
— tiosulfatul, în intoxicația cu cianuri (tiocianat → eliminare) ;
— calciul, în intoxicațiile cu fluoruri și oxalați.

2. *Chelare :*

— EDTA (30—50 mg/kg/zi) în intoxicațiile cu metale bi- și trivalente (Pb, Mg, Cr, Cu, Co, Se) ;
— Toxogonin (4—6 mg/kg/doză) în intoxicațiile cu organofosforate ;
— Desferal (20 mg/kg/4 h), în intoxicațiile cu preparate de fier ;
— Kelocyanor (tetracemat dicobaltic) în intoxicația cu cianuri.

3. *Oxidare :*

— Nitritul de amil și nitratul de sodiu, în intoxicația cu cianuri.

4) *Reducere :*

— Albastru de metilen în intoxicațiile cu substanțe methemoglobinizante.

5) *Substituție :*

— glucoza în intoxicațiile cu substanțe hipoglicemiante ;
— acidul folinic în intoxicațiile cu antifolice.

- *Antidoturi „fiziologice“*

1) Nalorfin, levalorfan, narcan : antagonizează depresia respiratorie dată de opiacee.

2) Atropina antagonizează fenomenele muscarinice din intoxicațiile cu organofosforate și ciuperci și de asemenea antagonizează bradicardia din intoxicația digitalică.

3) Benadrilul (difenhidramina) antagonizează fenomenele extrapiramidale din intoxicația cu fenotiazine.

4) Clorpromazinul antagonizează hiperreactivitatea indusă de amfetamine.

5) Lactatul de sodiu (în perfuzie și sub control ECG continuu) antagonizează tulburările cardiace de conducere din intoxicațiile cu digitalice, chinină, chinidină, antidepresive.

### 4.6.2.3. METODE NESPECIFICE „DE REANIMARE“ (TRATAMENTUL DE SUSȚINERE A FUNCȚIILOR VITALE)

Obiectivul tratamentului constă în asigurarea supraviețuirii intoxicatului pînă în momentul vindecării (inactivării și eliminării toxicului prin mijloace naturale). Este deseori singurul tratament posibil așa cum este cazul în : intoxicațiile surprinse tardiv ; toxice nedializabile ; toxice necunoscute ; toxice pentru care nu există un antidot specific.

Tratamentul se adresează marilor detrese vitale : comei toxice ; colapsului cardiovascular (fig. 4.18 A, B, C) ; convulsiilor ; insuficienței respiratorii (fig. 4.19 A, B, C, D, E, F, G ; fig. 4.20) ; insuficienței cardiace, tulburărilor de ritm și conducere ; insuficienței hepatice, renale ; unor perturbări metabolice (dezechilibre acido-bazice, hidroelectrolitice, hipoglicemie hipocalcemie ş.a.) ; unor sindroame hematologice de origine toxică (hemolize toxice), sidroame hemoragice ş.a.).

Mijloacele de realizare a acestui obiectiv al tratamentului sînt cele obişnuit folosite în terapia intensivă a unor situaţii similare de alte etiologii şi nu au particularităţi deosebite în intoxicaţii.

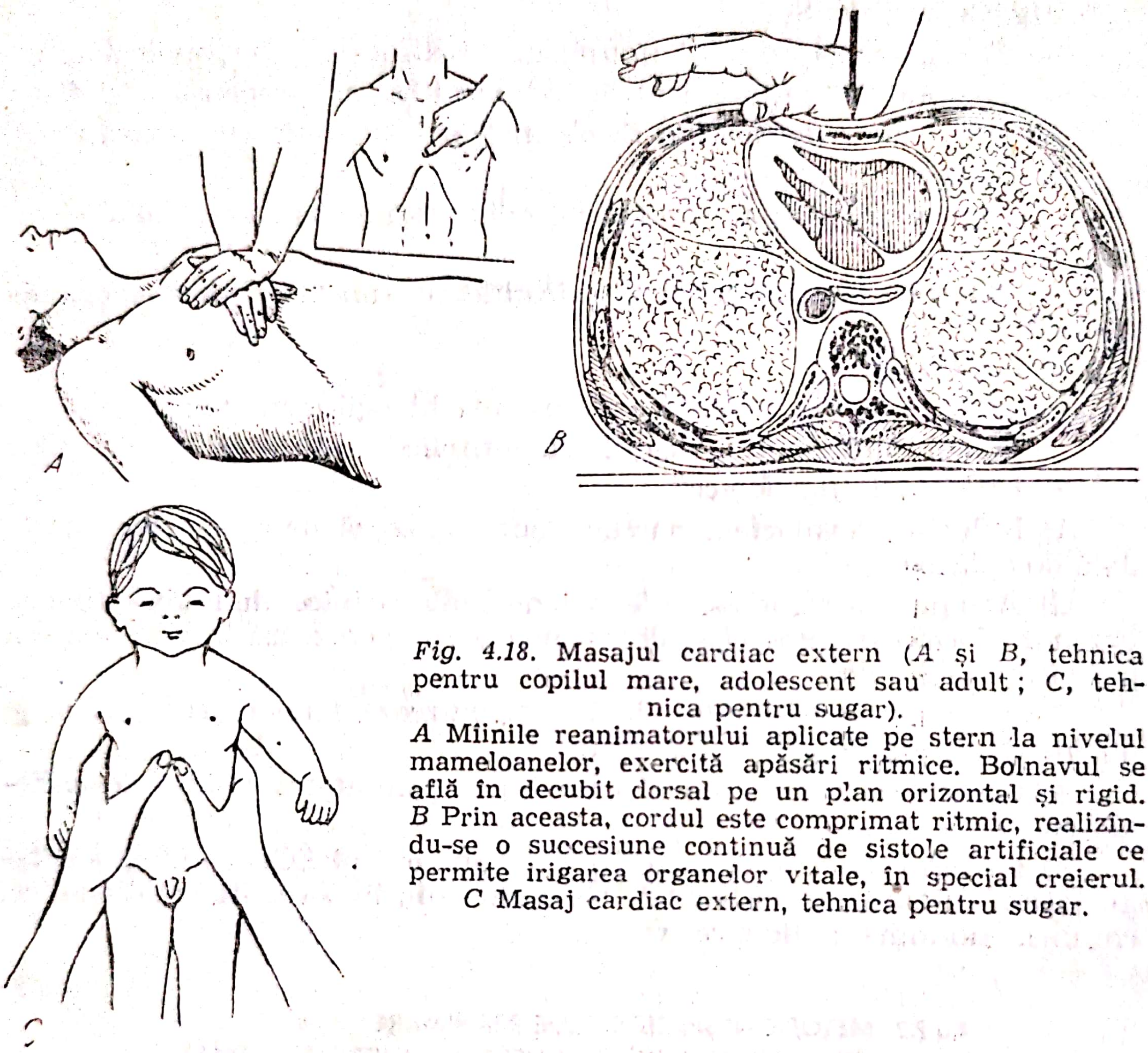
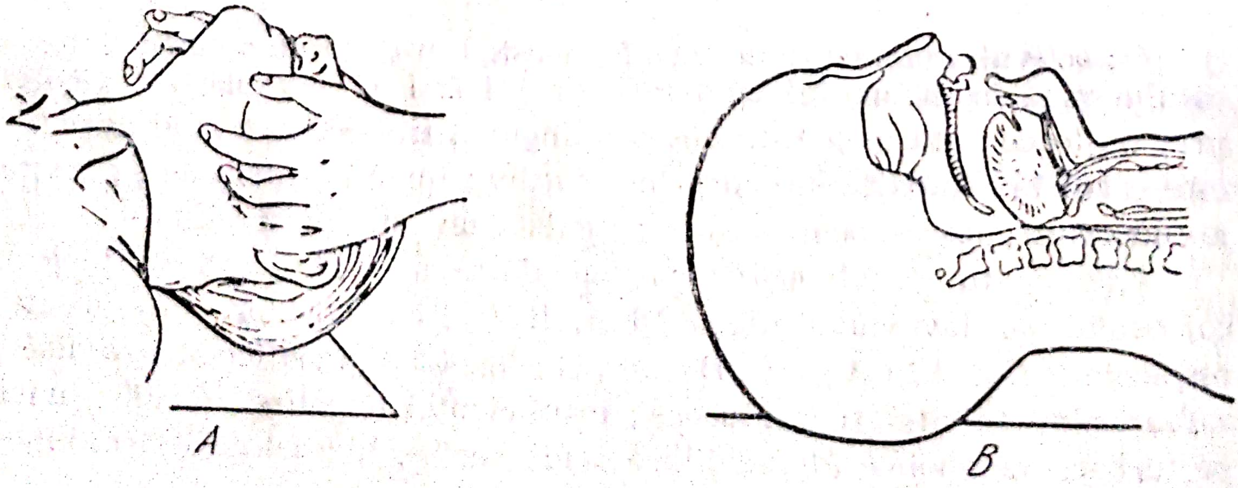


*Fig. 4.18.* Masajul cardiac extern (*A* şi *B*, tehnica pentru copilul mare, adolescent sau adult ; *C*, tehnica pentru sugar).
*A* Miinile reanimatorului aplicate pe stern la nivelul mameloanelor, exercită apăsări ritmice. Bolnavul se află în decubit dorsal pe un plan orizontal şi rigid. *B* Prin aceasta, cordul este comprimat ritmic, realizîndu-se o succesiune continuă de sistole artificiale ce permite irigarea organelor vitale, în special creierul. *C* Masaj cardiac extern, tehnica pentru sugar.



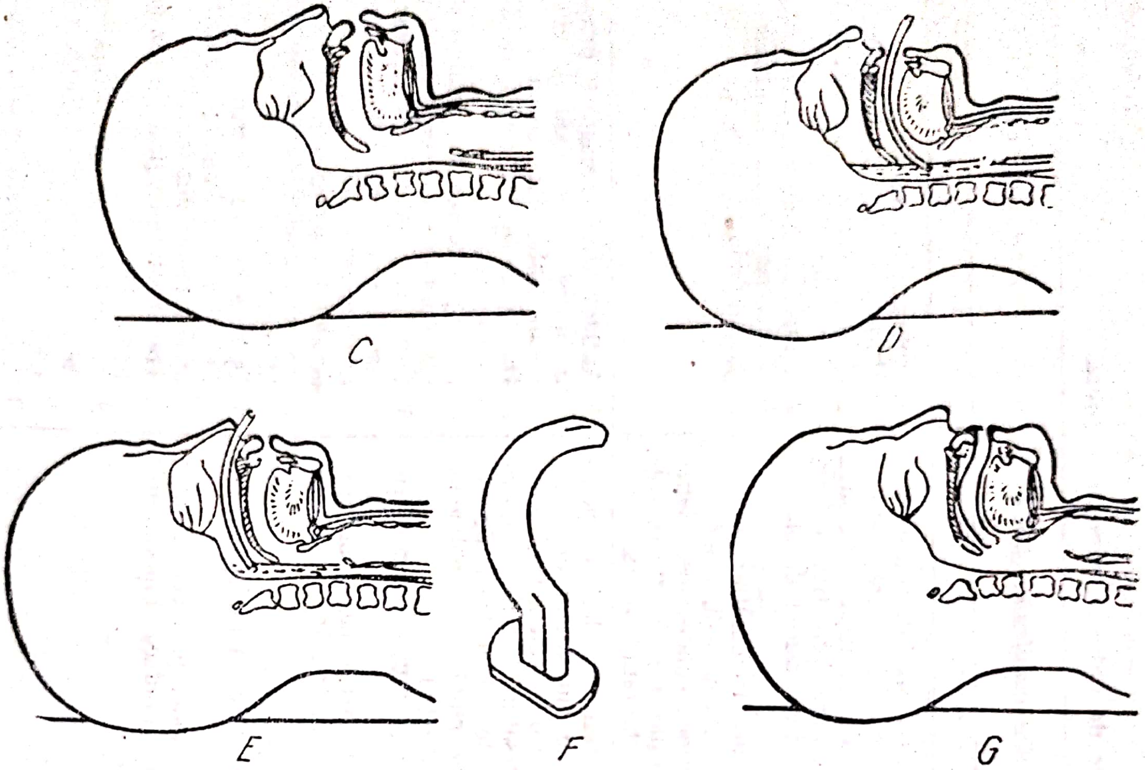


*Fig. 4.19.* Permeabilizarea căilor aeriene.

***A*** Dezobstrucția cavității bucofaringiene prin așezarea copilului în decubit dorsal cu capul în hiperextensie. Protrusia anterioară a mandibulei. Poziția mîinilor în manevra de protrusie a mandibulei.

*B* La copilul în stare de comă profundă, una din cele mai frecvente cauze de obstrucție orofaringiană este lunecarea posterioară a limbii. În imagine se observă căderea posterioară a limbii în hipofaringe cu căderea concomitentă a epiglotei, care se aplică pe orificiul superior al laringelui.

*C* Îndepărtarea efectului de cădere posterioară a limbii prin protrusia mandibulei, după tehnica din fig. 4.19 A.

*D* Cînd manevrele citate nu sînt suficiente, din cauza prezenței de secreții sau conținut gastric în faringe, se efectuează aspirația orofaringiană, sau aspirație nazofaringiană. În imagine este prezentată aspirația orofaringiană.

*E* Aspirație nazofaringiană.

*F* În cazurile în care nu este necesară ventilația mecanică, pentru împiedicarea lunecării posterioare a limbii se efectuează intubația orofaringiană cu sonda Guedel.

*G* Sonda Guedel, plasată în cavitatea bucală, împiedică lunecarea posterioară a limbii.

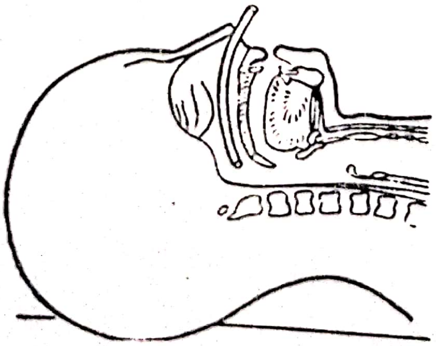


*Fig. 4.20.* Oxigenoterapie pe sondă nazofaringiană. Sonda nazofaringiană este introdusă prin una din narine în faringe, pînă la cca 1 cm deasupra marginii libere a vălului palatin.

Tabelul 4.5

## 4.6.3. Mijloace specifice de tratament în funcţie de natura toxicului în cauză

| *Toxicul* | *Doza minimă letală (aprox. 70 kg)* | *Principalele manifestări clinice* | *Tratament* |
|---|---|---|---|
| *1* | *2* | *3* | *4* |
| 1. *Acidul boric* (pudre pentru copii sau soluţii dezinfectante) | 10 g | 1. Tulburări gastrointestinale: greţuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, hemoragie digestivă<br>2. Eritrodermie, dermatită buloasă şi exfoliativă (aspect de „homar fiert“)<br>3. Hipertonie, tremurături musculare, delir, convulsii, comă<br>4. Hipertermie, colaps, insuficienţă renală (uneori şi hepatică), acidoză, deshidratare acută | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, cărbune activat, purgativ salin<br>3. Terapia stării de şoc, convulsiilor<br>4. Dializa peritoneală sau exsanguinotransfuzie |
| 2. *Acizi corozivi*<br>— acid acetic glacial (esenţă de oţet)<br>— acid sulfuric<br>— acid azotic<br>— acid clorhidric | 20—50 g (sau 200 ml oţet)<br>4 ml (adult),<br>2 ml (copil)<br>3—5 g acid azotic fumans sau 8—10 g acid azotic concentrat<br>10—15 g (adult) 4 g (copil) | 1. Gastrointestinal: leziuni penetrante ale mucoaselor digestive, dureri buco-faringiene şi abdominale, vărsături, hematemază, melenă, perforaţii de tract digestiv<br>2. Edem de glotă, edem pulmonar (prin inhalaţie)<br>3. Insuficienţă renală (necroză tubulară)<br>4. Hemoliză toxică, hemoglobinurie<br>5. Colaps şi moarte în 1/2 din cazuri<br>6. Convulsii, comă<br>7. Sechele: stricturi esofagiene, pilorice<br>8. Acidul oxalic, prin complexarea calciului, produce hipocalcemie şi convulsii | 1. Antidot: oxid de magneziu (magneziu uscat), hidroxid de aluminiu, lapte, albuş de ou<br>2. Diluare cu apă simplă în cantitate mare (NB=provocarea de vărsături şi spălătură gastrică: *contraindicate*)<br>3. Tratamentul edemului pulmonar, stării de şoc, convulsiilor, insuficienţei renale<br>4. Antibiotice parenteral, iar local suspensii emoliente cu anestezină, hidrocortizon<br>5. Opiacee (pentru dureri)<br>6. Prednison: 2—3 mg/kg × 2 săpt. apoi scăderea dozelor<br>7. Tratament chirurgical (în caz de perforaţie)<br>8. Tardiv: nutriţie parenterală sau pe gastrostomă, dilataţii esofagiene, esofagoplastie<br>9. Calciu (în ingestia de acid oxalic) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3. *Alcool etilic* | 150–200 ml (pînă la 300–400 ml alcool absolut)<br>*Observații*:<br>În raport cu alcoolemia apar simptomele:<br>– sub 1,5‰ nu apar semne clinice<br>– între 1,5 și 2,25 g‰: fenomene de excitație<br>– între 2,25 și 3 g‰: tulburări confuzionale, formă moderată de intoxicație<br>– între 3 și 5 g‰: formă severă de intoxicație comă<br>– peste 5 g‰: *exitus* | 1. Excitație inițială, apoi incoordonare, limbaj incoerent, tulburări de echilibru, mers ebrios, amețeli<br>2. Tulburări de vedere și diplopie<br>3. Somnolență progresivă pînă la comă<br>4. Vărsături<br>5. Uneori convulsii (fig. 21)<br>6. Depresia centrilor respiratori cu hipoventilație alveolară, hipoxie și hipercapnie (± obstrucție prin secreții)<br>7. Acidoză metabolică și hipoglicemie prin blocarea glicogenolizei (posibilități de leziuni neurologice definitive sau moarte)<br>8. Halenă alcoolică | 1. Antidot: nu există<br>2. Spălătură gastrică sau provocare de vărsături *(contraindicate în comă)*<br>(NB = cărbunele activat este ineficient)<br>3. Purgativ salin (p.o. sau pe sondă gastrică)<br>4. Reechilibrare hidroelectrolitică prin perfuzie endovenoasă (de evitat hiperhidratarea: risc de agravare prin edem cerebral)<br>5. Corectarea hipoglicemiei: soluție glucozată 20% în perfuzie<br>6. Corectarea acidozei metabolice: alcalinizare cu bicarbonat de sodiu în perfuzie<br>7. Vitamine: $B_2$, $B_6$<br>8. Dezobstrucție respiratorie (± ventilație mecanică)<br>9. În formele foarte grave: hemodializă sau dializă peritoneală |
| 4. *Alcool metilic* | Doza toxică = 5–10 ml<br>Doza letală = 30–60 ml<br>Toxicitatea se datorește produșilor săi de metabolizare (acid formic, formaldehidă) care inhibă metabolismul celular oxidativ | 1. Stare ebrioasă, cefalee, vîjîituri în urechi, senzație de gură uscată, vărsături, diaree, dureri abdominale<br>2. Palpitații, jenă respiratorie<br>3. Cianoză, dispnee, hipotensiune arterială, tahicardie, lipotimii<br>4. Tulburări de vedere cu evoluție spre cecitate în cîteva ore<br>5. Crampe musculare<br>6. Respirație Küssmaul (acidoză)<br>7. Comă însoțită de hipertermie și edem pulmonar acut | 1. Antidot: alcool etilic 50% (0,75 ml/kg/doză), apoi 0,5 ml/kg/4 h × 4 zile<br>2. Spălătură gastrică sau provocare de vărsături (sirop de ypeca)<br>3. Alcalinizare (bicarbonat de sodiu sau THAM)<br>4. Hidratare și diureză osmotică<br>5. Reechilibrare hidroelectrolitică<br>6. Corectarea hipocalcemiei (cînd există)<br>7. Tratamentul insuficienței respiratorii și cardiace<br>8. Protecția ochilor împotriva luminii puternice (pansament ocluziv)<br>9. Hemodializa sau dializa peritoneală, în formele grave ce nu răspund la tratament |

*Tabelul 4.5* (continuare)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| 5. *Anilina şi derivaţii*: (nitroanilina, toluidina, nitrobenzenul, acetalinida).<br>Sînt conţinute în tuşuri, cerneluri, coloranţi diverşi, creioane colorate.<br>Calea de pătrundere poate fi nu numai ingestia, ci şi calea transcutană (la sugar: scutece ştampilate cu tuş de anilină) | 10 g | Simptomatologia tipică a unui toxic methemoglobinizant:<br>1. Cianoza apare cînd concentraţia methemoglobinei în sînge depăşeşte 1,5 g/100 ml (15% hemoglobină oxidată)<br>2. La 30% hemoglobină oxidată apare dispnee, stare ebrioasă, cefalee, astenie, vertij, greţuri, vărsături<br>3. La 60% hemoglobină oxidată apar: delir, somnolenţă, comă, depresie respiratorie cu respiraţie Cheyne-Stokes<br>4. Fenomene de hemoliză toxică (cu anemie hemolitică şi insuficienţă renală acută prin nefropatie tubulointerstiţială)<br>5. Hepatită citolitică toxică<br>6. Stare de şoc | 1. Antidot: albastru de metilen 1–2 mg/kg/doză i.v. lent (1–2 ml sol. 1‰ pe kg); vitamina C; tionină (Heltion); 5–20 ml i.v. (în funcţie de vîrstă)<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, purgativ salin<br>3. Decontaminare cutanată cu apă şi săpun<br>4. Oxigen: oxigen hiperbar<br>5. În formele severe: hemodializă, dializă peritoneală sau exsanguinotransfuzie<br>6. Tratamentul anemiei hemolitice: sînge + alcalinizare (evită precipitarea Hb în tubii renali) + heparină (previne CID)<br>7. Tratamentul stării de şoc şi insuficienţei renale |
| 6. *Antihistaminice.* Romergan (Prometazină), Clorfenoxamină (Sistral), Feniramin, Nilfan, Peritol, Tavegyl | 0,1–0,5 g (sau 25–50 mg/kg) | 1. Semne de depresie a SNC (copiii sînt frecvent excitaţi, prezintă halucinaţii, delir, tremurături, convulsii, stare confuzională; ulterior somnolenţă, stupor, comă)<br>2. Fenomene atropinice: mucoase uscate, sete, midriază, tahicardie, febră, facies vultuos<br>3. Tulburări gastrointestinale (greţuri, colici etc.)<br>4. Colaps vascular<br>5. Insuficienţă respiratorie | 1. Antidot: nu există<br>2. Spălătură gastrică, purgativ salin (provocarea de vărsături este ineficace, sînt substanţe antiemetice similare fenotiazinei)<br>3. Cărbune activat<br>4. Diureză osmotică<br>5. Tratament anticonvulsivant: de preferat barbiturice cu durată scurtă de acţiune, utilizate cu precauţie (deprimantele, ca şi stimulantele SNC, sînt principial contraindicate)<br>6. Tratamentul colapsului şi insuficienţei respiratorii<br>7. În formele grave: exsanguinotransfuzie |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7. *Antideprin şi derivaţi* (antidepresori triciclici, timoanaleptice): Antideprin, Tofranil, Surmontil, Elavil ş.a. | 32 mg/kg (semnele de intoxicaţie severă încep de la 20 mg/kg) | 1. Manifestări de tip atropinic (anticolinergic): midriază, facies vultuos, mucoase uscate, glob vezical, încetinirea tranzitului intestinal<br>2. Neurologic: hiperexcitabilitate neuromusculară, manifestări parkinsoniene, agitaţie, halucinaţii vizuale, semne piramidale, convulsii, comă<br>3. Tulburări cardiace de ritm şi conducere: tahicardie, extrasistole, blocuri A—V, sau intraventriculare, fibrilaţie ventriculară (al căror răsunet hemodinamic poate merge pînă la colaps cardiogen)<br>Moarte prin stop cardiac (fibrilaţie ventriculară) | 1. Antidoturi („fiziologice": combat efectele cardiotrope ale toxicului):<br>— Neostigmină (Prostigmină, Miostin) în tahicardie sinusală<br>— Propranolol (Inderal): tahicardie, tahicardie paroxistică, aritmie cardiacă (efect betablocant)<br>— Lactat de sodiu în perfuzie: tulburări de conducere cardiace. Precauţie = administrare sub „monitorizare" continuă şi ECG<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică (repetat) — (toxicul aderă la mucoasa gastrică), purgativ salin<br>3. Diureza osmotică acidifiantă (dacă prezenţa tulburărilor cardiace nu face necesară, dimpotrivă, alcalinizarea cu lactat de sodiu)<br>La pH urinar 8 se elimină 10% din toxic<br>La pH urinar 4, se elimină 60%<br>4. Tratamentul colapsului<br>5. Oxigen, respiraţie artificială (tratamentul insuficienţei respiratorii)<br>6. Tratamentul convulsiilor (Diazepam, Hemineurină, Baytinal, Penthotal)<br>7. În cazuri grave: hemodializă, dializă peritoneală |

*Tabelul 4.5* (continuare)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| 8. *Arsenic* (trioxid de arsen): insecticide, rodenticide, ierbicide, licoare Fowler, Budin sau acid arsenios | 0,1 g (1–3 mg/kg) | 1. Gastrointestinal: disfagie, vărsături şi diaree abundentă cu evoluţie rapidă la deshidratare acută şi colaps hipovolemic<br>2. Neurologic: alterarea stării de conştienţă, convulsii, comă<br>3. Colaps circulator<br>4. Edem pulmonar<br>5. Insuficienţă acută renală şi hepatică<br>6. Gust „metalic"<br>7. Erupţie cutanată | 1. Antidot: Dimercaptopropanol (D.M.P.; B.A.L.; sulfactin fiole de 2 ml, sol. 10%) în doze de 2,5–3 mg/kg/doză i.m. (la 6 h în primele 2 zile, la 12 ore în următoarele 5–10 zile, pînă la vindecare)<br>2. Spălătură gastrică repetată, chiar în prezenţa semnelor de intoxicaţie (este preferabil ca lichidul de spălătură gastrică să fie un amestec de soluţii de hidroxid feric şi oxid de magneziu care transformă arsenicul într-o sare de fier insolubilă)<br>3. Tratamentul convulsiilor, deshidratării acute, colapsului, insuficienţei renale, hepatice, edemului pulmonar<br>4. În cazuri grave, hemodializă |
| 9. *Atropina* sau atropinice (scopolamină, hiosciamină) prezente în unele medicamente (Atropină, Scobutil, Scopolamină ş.a.) sau specii vegetale (solanacee): mătrăgună, laur, măselariţă | 0,1 g | 1. Intoxicaţii uşoare: mucoase uscate, midriază, cefalee, vertij, tahicardie, tegumentele sînt roşii, uscate şi fierbinţi (febră), sete<br>2. Intoxicaţii medii: tahicardie, midriază accentuată, vise onirice, halucinatorii, vertij în ortostatism, delir, convulsii<br>3. Comă, bradipnee cu respiraţie Cheyne-Stockes, colaps circulator, glob vezical (în stadiile finale)<br>*Test de diagnostic:* dacă administrarea de fizostigmină (0,02–0,06 mg/kg) nu produce lăcrimare, salivare, sudoraţie, intoxicaţia atropinică este foarte probabilă | 1. Antidoturi (suprimă efectele periferice atropinice; nu influenţează manifestările neuropsihice):<br>— Fizostigmina (ezerina): 0,5–5 mg/doză, în funcţie de vîrstă, intravenos (se poate repeta)<br>— Pilocarpina (fiole de 1 ml = 1 mg) în doze de 0,10 mg/kg (administrare unică)<br>2. Spălătură gastrică, cărbune activat, purgativ salin<br>3. Diureză osmotică<br>4. Hipotermizare (împachetări hipotermizante; antipireticele salicilice contraindicate)<br>5. Hidratare, reechilibrare hidroelectrolitică |

|  |  |  |  |
|---|---|---|---|
|  |  |  | 6. Barbiturice cu acțiune de scurtă durată sau diazepam (în convulsii sau pentru tratamentul delirului și halucinațiilor)<br>7. Betablocante (Propranolol) în tahicardie severă<br>8. Sondaj vezical în caz de retenție urinară<br>9. Tratamentul insuficienței cardiorespiratorii<br>10. *Contraindicații:* fenotiazine, antihistaminice (efect sinergic) |
| 10. *Barbiturice*: Fenobarbital, Ciclobarbital, Dormital etc. | 1–6 g (40–45 mg/kg pentru barbituricele cu acțiune de scurtă durată și 65–75 mg/kg pentru cele cu durată lungă de acțiune) | Manifestările clinice variază cu rapiditatea și durata de acțiune a fiecărui preparat.<br>1. Somnolență, stare confuzională, comă progresivă. Barbituricele cu durată scurtă de acțiune pot determina moartea încă din primele ore.<br>Barbituricele cu durată lungă de acțiune generează intoxicații care pot dura 4–5 zile, în cursul căreia intoxicatul poate redeveni conștient pentru scurte perioade de timp („interval lucid“) după care recade în comă, ca urmare a eliberării de toxic, din țesutul adipos de depozit<br>2. Depresia centrilor respiratori, respirație lentă, superficială, cianoză<br>3. Colaps circulator (acțiunea toxicului pe centrii vasomotori și musculatura netedă vasculară)<br>4. Hipotermie<br>5. Mioză, hipotonie musculară, areflexie<br>6. Insuficiența renală acută (consecința colapsului)<br>7. Edem cerebral (fig. 4.22 și 4.23) | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, purgativ salin<br>3. Cărbune activat<br>4. Diureză osmotică alcalinizantă<br>5. Reechilibrare hidroelectrolitică și aport energetic (soluție glucozată în perfuzie: ameliorează funcția antitoxică hepatică)<br>6. Oxigen (la nevoie ventilație asistată)<br>7. Combaterea hipotermiei<br>8. Tratamentul colapsului și insuficienței renale<br>9. În cazuri grave: hemodializă, dializa peritoneală<br>*NB* Analepticele sînt periculoase și contraindicate. Ele nu sînt veritabile antidoturi, ci doar toxice cu efect diferit (Ferrier)<br>Ex.: Ritalin, Ahypnon, picrotoxină, Megimid (Bemegrid), Ethamivan (Vandid) |

*Tabelul 4.5* (continuare)

| *1* | *2* | *3* | *4* |
|---|---|---|---|
| 11. *Baze corozive*<br>Soda caustică<br>Leşie<br>Apă de var | 10—20 g (dependent, ca şi pentru acizi, de concentraţie şi durata expunerii) | 1. Arsuri întinse bucofaringiene, gastrice, profunde penetrante (risc de perforaţie)<br>2. Dureri violente buco-faringiene, gastrice<br>3. Sialoree<br>4. Vărsături (sanguinolente la debut), diaree, melenă<br>5. Edem laringian cu posibilităţi de insuficienţă respiratorie acută şi moarte imediată (posibil edem pulmonar)<br>6. Perforaţie gastrică (abdomen acut) sau mediastinită (perforare esofagiană)<br>7. Colaps circulator<br>8. La distanţă: stricturi esofagiene (stenoze postcaustice) | 1. Antidot: acid acetic diluat (5%), sucuri acide (suc de lămîie) + diluare şi neutralizare cu apă 300—500 ml şi tiosulfat de sodiu: 5—10 g/200 ml apă<br>2. Sînt *contraindicate*: spălătura gastrică şi provocarea de vărsături<br>3. Decontaminarea tegumentelor şi ochilor<br>4. Sedarea durerilor (opiacee)<br>5. Antibiotice şi corticoterapie parenteral<br>6. Soluţii emoliente cu anestezină şi hidrocortizon local<br>7. Tratament chirurgical al perforaţiilor digestive<br>8. Tratamentul stării de şoc<br>9. Tardiv: dilataţii esofagiene, esofagoplastie (pînă la repermeabilizarea esofagiană: nutriţie parenterală sau pe gastrostomă) |
| 12. *Bismut* (compuşi solubili) | 15 g | 1. Tulburări gastrointestinale, greţuri, vărsături<br>2. Gust metalic, dermatită exfoliativă<br>3. Tulburări hepato-renale<br>4. Bismutul subnitric poate produce methemoglobinemie (conversia nitriţilor sub acţiunea florei intestinale) | 1. Antidot (D.M.P., B.A.L.) — vezi Arsen<br>2. Spălătură gastrică<br>3. Cărbune activat<br>4. Albastru de metilen în caz de methemoglobinemie |
| 13. *Camforul* | 2 g | 1. Tulburări gastrointestinale<br>2. Miros de camfor al respiraţiei şi urinii<br>3. Hiperexcitabilitate a SNC şi convulsii<br>4. Colaps circulator | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături şi spălătură gastrică<br>3. Anticonvulsivante: diazepam, barbiturice cu durată scurtă de acţiune |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4. Tratamentul colapsului<br>5. Oxigen, respirație artificială<br>6. De evitat grăsimi, uleiuri, alcool, opiacee |
| 14. *Chinina* și derivați:<br>Clorochina,<br>Plasmochina,<br>Chinacrina (Atebrină)<br>Chinidina | 20 g | *Acut:*<br>1. Vărsături (prima manifestare de intoxicație), dureri abdominale<br>2. Neurologic: cefalee, amețeli, iritabilitate, agitație („beție chimică") obnubilare, uneori comă<br>3. Midriază<br>4. Tulburări senzoriale: vertij, diplopie, tulburări de acomodare vizuală, îngustarea cîmpului vizual, uneori amauroză completă (spasm al vaselor retiniene), hipoacuzie, discromatopsie<br>5. Depresie respiratorie bulbară<br>6. Colaps<br>7. Insuficiență renală acută (inconstant)<br>8. Tulburări cardiace (domină prognosticul intoxicației): alungire progresivă a complexelor QRS, QT alungit, ST subdenivelat, ritm nodal, fenomene care clinic pot determina insuficiență cardiacă, colaps cardiogen sau stop cardiac<br>*Cronic:* midriază, atrofie optică sau edem papilar, stenozarea vaselor retiniene și pierderea ireversibilă a vederii | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică<br>3. Cărbune activat<br>4. Tratamentul colapsului circulator (sînge, plasmă, succedanee de plasmă sub controlul P.V.C. și administrare de vasodilatatoare și alcalinizante)<br>5. Diureză osmotică<br>6. Oxigen ± respirație artificială<br>7. Cînd QRS > 0″12 (monitorizare ECG) se administrează lactat de sodiu pînă la normalizarea traseului electric<br>8. În stop cardiac: masaj cardiac extern, oxigen, ventilație controlată, alcalinizare |

*Tabelul 4.5* (continuare)

| *1* | *2* | *3* | *4* |
|---|---|---|---|
| 15. *Cianuri :*<br>Acid cianhidric<br>Cianură de sodiu<br>Cianură de potasiu | Toxicitate foarte mare<br>0,05 g<br>0,10 g<br>0,20 g | 1. În formele supraacute: moarte fulgerătoare (secunde-minute)<br>2. În formele care permit supraviețuirea se constată:<br>— sialoree, grețuri, anxietate, senzație de constricție faringiană (laringospasm), cefalee, vertij<br>— gust și halenă de migdale amare<br>— stare confuzională, midriază, opistotonus, convulsii, comă<br>— dispnee, tulburări de ritm respirator și cardiac<br>— sîngele venos: roșu carmin | 1. Tratament antidot: inhalare de nitrit de amil 15—30 s/la fiecare minut, pînă se prepară soluția de nitrit de sodiu care se administrează în doze de 10 mg/kg (pînă cînd 40% din hemoglobină este transformată în methemoglobină sau pînă cînd TA scade la 80 mmHg)<br>Prin aceasta ionul cianic nu mai poate reacționa cu Hb pentru a forma cianhemoglobina.<br>Se adminstrează apoi tiosulfat de sodiu (acetatul dicobaltic are efect similar) i.v. în perfuzie (50 ml sol. 25%, în ritm de 2—5 ml/min)<br>Prin aceasta ionul cianic este disociat din cianhemoglobină în tiocianat<br>2. Alte mijloace de tratament (valoare secundară față de tratamentul antidot):<br>— provocare de vărsături, spălătură gastrică (sol. permanganat de potasiu 1 : 10 000), purgative (eficacitate redusă, absorbție rapidă);<br>— oxigen, resuscitare cardio-respiratorie, respirație artificială |
| 16. *Cloralhidrat* | 7 g | 1. Depresie a SNC: somnolență, stare confuzională, comă<br>2. Depresie respiratorie<br>3. Colaps circulator<br>4. Miros de banane, paloarea buzelor | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, cărbune activat, purgativ salin<br>3. Diureză osmotică<br>4. Oxigen, respirație artificială<br>5. Tratamentul colapsului<br>6. Hemodializă |

|  |  |  |  |
|---|---|---|---|
| **17.** *Ciuperci otrăvitoare*<br>1. *Amanita muscaria* (conţine muscarină: alcaloid parasimpaticomimetic) |  | Manifestările apar rapid după ingestie (cîteva minute pînă la 2 ore) şi constau:<br>1. Lăcrimare, sialoree, transpiraţii, mioză, crampe abdominale, diaree, dispnee (bronhoconstricţie) (fenomene colinomimetice sau muscarinice)<br>2. Stare confuzională, halucinaţii, convulsii, comă<br>3. Mortalitate mică | 1. Antidot: atropină 1–2 mg i.m. sau i.v. lent, repetat la nevoie la 30 min. (antagonizează fenomenele muscarinice)<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică (lapte, albuş, permanganat de potasiu: 1:10 000), purgativ<br>3. Cărbune activat |
| 2. *Amanita phaloides* (conţine cel puţin două toxice: amanitina şi phaloidina) |  | Simptomenele încep tardiv (6–15 ore după ingestie)<br>1 Primele semne: dureri abdominale, greţuri, vărsături, diaree sanguinolentă, deshidratare<br>2. După 2–3 zile: icter (hepatită citolitică: transaminaze crescute), insuficienţă renală, colaps cardiovascular, comă (fig. 4.24)<br>3. Evoluţia este lungă şi mortalitatea este mare (50–100% cazuri, după 5–8 zile) | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături (de obicei tardiv), spălătură gastrică, purgativ salin<br>3. Tratamentul colapsului, insuficienţei hepatice şi renale<br>4. Exsanguinotransfuzie, hemodializă<br>5. Corticoterapie (utilitate controversată) |
| **18.** *Digitalicele* | Sub aspect toxicologic şi terapeutic există mari diferenţe între diferitele preparate digitalice<br>În general pentru digitalizarea completă (saturare, tratament de atac) se administrează 60% din dozele toxice.<br>Tulburările de ritm cardiac apar la doze care ating 40–60% din doza minimă letală | 1. Tulburări digestive (80% cazuri): vărsături, dureri abdominale, diaree<br>2. Neuropsihic: somnolenţă sau agitaţie, uneori delir, halucinaţii, stare confuzională, mialgii difuze, cefalee, astenie<br>3. Tulburări senzoriale: xantopsie (vedere în galben), scotoame, amauroză, diplopie, hipoacuzie, vertij<br>4. Tulburări cardiace (cele mai importante):<br>– bradicardie sinusală, ritm nodal, blocuri atrioventriculare; | 1. Antidoturi:<br>A. Antidot specific (în curs de experimentare): anticorpi antidigitală, obţinuţi la animal (Smith, 1976)<br>B. Antidoturi „fiziologice" (suprimă diferitele efecte cardiotrope ale toxicului)<br>a) Atropina: în bradicardia sinusală şi tulburările de conducere (în cazul lipsei de răspuns: stimulare electrică pe sondă endocavitară „antrenament electrosistolic" eventual sub β-blocante, dacă coexistă |

*Tabelul 4.5* (continuare)

| *1* | *2* | *3* | *4* |
|---|---|---|---|
| | | — extrasistole ventriculare, bigeminism (fig. 4.25, 4.26, 4.27);<br>— tahicardie ventriculară (fig. 4.28 şi 4.29) sau flutter, fibrilaţie ventriculară (cauze de moarte în intoxicaţia digitalică) | hiperexcitabilitate miocardică)<br>b) Difenilhidantoina reprezintă singurul drog ce se poate administra în tratamentul hiperexcitabilităţii ventriculare dacă există concomitent şi tulburări de conducere (lignocaina şi propranololul sînt formal contraindicate dacă coexistă tulburări de conducere; şocul electric extern este periculos, putînd antrena aritmii ventriculare, dar este inevitabil în fibrilaţia ventriculară care nu cedează la tratament medical)<br>c) Antiaritmicele β-blocante (propranolul): în extrasistolele ventriculare, tahicardie ventriculară sau atrială (formal contraindicate dacă există tulburări de conducere; se pot administra asociat antrenamentului electrosistolic)<br>d) Izuprel (beta-stimulant) sau lactat de sodiu în perfuzie şi sub control continuu ECG în blocurile A — V (de asemenea antrenament electrosistolic).<br>Formal Izuprelul este contraindicat din cauza tulburărilor de ritm grave pe care le poate induce, însă a fost folosit fără accidente de către unii autori |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2. Eliminarea toxicului: provocare de vărsături, spălătură gastrică (coloizi: lapte, albuș), cărbune activat, purgativ salin; colestiramină p.o., sau pe sondă gastrică (rășină fixatoare de steroizi, împiedicînd absorbția digestică a acestora); utilă și tardiv pentru digitalicele cu ciclu enterohepatic, de tip digitalină.<br>3. Tratament „metabolic“:<br>a) administrare de potasiu (sub control ECG) scade toxicitatea miocardică a digitalicelor. Eficacitatea este reală mai ales în caz de depleție potasică (după administrare de diuretice)<br>*NB:* de evitat glucoza hipertonă care scade potasemia<br>b) EDTA (chelator al calciului), toxicitatea digitalicelor pe cord, scade proporțional cu calcemia (administrare prudentă sub control ECG: risc de hipocalcemie). Eficacitatea EDTA este tranzitorie<br>4. Repaus absolut la pat pînă la dispariția modificărilor electrice (pînă la 10 zile)<br>5. Monitorizarea cardiacă continuă pe aceeași durată (clinic și ECG) |
| **19.** ***Efedrină*** **(adrenalină, amfetamină, dexedrină) (substanțe simpatomimetice și amine „de trezire“)** | 0,6 g (la copil 200 mg) | 1. Efect stimulant asupra SNC: agitație, iritabilitate, insomnie, delir (în cazuri grave: convulsii, comă)<br>2. Cardiovascular: tahicardie, hipertensiune arterială (uneori colaps circulator), cianoză<br>3. Digestiv: grețuri, vărsături<br>4. Febră<br>5. Midriază<br>6. Insuficiență respiratorie | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică<br>3. Cărbune activat<br>4. Tratament anticonvulsivant (prudență la administrarea de barbiturice)<br>5. Antitermice, oxigen<br>6. Regitin: inițial, pentru combaterea hipertensiunii arteriale |

*Tabelul 4.5* (continuare)

| *1* | *2* | *3* | *4* |
|---|---|---|---|
| **20.** *Fenitoina* (*difenilhidantoina*, dilantin) | 2 g | 1. Ataxie, nistagmus, hipertrofie gingivală<br>2. Limfadenopatie marcată (mimează un limfom malign), „lupus like-disease"<br>3. Dermatită<br>4. Hirsutism<br>5. Agranulocitoza | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică<br>3. Întreruperea sau reducerea dozelor în cursul tratamentului |
| **21.** *Fier* (intoxicația cu preparate de fier) | | 1. Stadiu inițial: gastroenterită hemoragică, șoc, sindrom hemoragic, acidoză, comă<br>2. După 24—48 h: perioada a doua, de șoc tardiv (cînd sideremia $>$ 500 mg/100 ml) cu acidoză, leucocitoză, comă<br>3. Faza a treia: hepatită toxică, cu insuficiență hepatică<br>4. Faza a patra: stenoză pilorică reziduală (de obicei după a 4-a săptămînă de la ingestie) | 1. Antidot: Desferal în ritm de 15 mg/kg/h, putîndu-se repeta la 4—12 ore (chelator al fierului, eliminare renală)<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică (apă bicarbonatată: transformă fierul în carbonat feros neresorbabil), purgativ<br>3. Cărbune activa<br>4. Tratamentul colapsului<br>5. La nevoie: hemodializă, dializă peritoneală, exsanguinotransfuzie |
| **22.** *Fenotiazine.*<br>Fenotiazinele reprezintă familia cea mai importantă de droguri din cadrul medicamentelor neuroleptice (efect antidelirant, diminuă activitatea spontană, agresivitatea, antrenează stare de indiferență) alături de:<br>— Butirofenone (Haloperidol)<br>— Tioxantene (Emergil, Taractan)<br>— Dibenzodiasepine (Etumine)<br>— Rezerpinice (Serpasil)<br>— Difenilbutilamine (Opiran)<br>— Benzamide (Dogmatil)<br>— Equipertin. | Pentru clorpromazin (Plegomazin, Largactil) reprezentantul cel mai important în grupul fenotiazinelor neuroleptice, doza minimă letală la copil este de 250 mg<br>Alte fenotiazine neuroleptice:<br>— Levopromazin (Nozinan)<br>— Proclorperazin (Stemetyl)<br>— Thioperazină (Majeptil)<br>— Propericiazină (Neuleptil)<br>— Tioridazină (Meleril) | 1. Tulburări ale stării de conștiență (75% cazuri): obnubilare, comă vigilă, comă profundă: alteori agitație, parestezii<br>2. Fenomene extrapiramidale (sindrom diskinetic + sindrom hiperton):<br>— sindromul diskinetic: protruzia limbii, crize masticatorii, spasme peribucale, mișcări de succiune, trismus dureros, crize oculocefalogire (evocatoare), fixitatea privirii în sus sau lateral, cu devierea conjugată a capului, torticolis | 1. Antidot: nu există un antidot specific.<br>Pentru fenomene extrapiramidale se pot administra Diparcol, Artan, sau Benadryl (difenhidramină) în doză de 1—5 mg/kg<br>2. Evacuarea toxicului: provocare de vărsături, spălătură gastrică, purgativ salin<br>3. Cărbune activat<br>4. Tratamentul colapsului circulator, hipotermiei, convulsiilor<br>5. Oxigen, asistență ventilatorie (la nevoie)<br>6. În caz de discrazie sanguină sau icter colestatic se schimbă drogul |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Se exclud din familia fenotiazinelor cu efect neuroleptic, fenotiazinele antihistaminice (Fenergan, Romergan) care au puține proprietăți psihotrope și fenotiazinele antispasmodice (Nausidol) | | — sindromul hiperton: accese tetaniforme în opistotonus, distonie de atitudine, spasme de torsiune, spasme faringiene<br>3. Convulsii (în special la cei cu leziuni cerebrale anterioare sau epilepsie) prin scăderea pragului convulsivant<br>4. Fenomene atropinice: uscăciunea gurii, tahicardie, constipație<br>5. Depresie respiratorie (la sugar, crize tranzitorii de apnee)<br>6. Hipotensiune arterială<br>7. Discrazie sanguină<br>8. Icter colestatic (în administrare cronică)<br>9. Hipotermie<br>Prognosticul intoxicației este în general favorabil | în cauză cu alt derivat fenotiazinic<br>7. În cazuri grave: exsanguinotransfuzie (diureza osmotică sau dializa extrarenală rămîn ineficace) |
| **23.** *Fizostigmina* (ezerina)<br>Metacholina<br>(*Mecholilul*)<br>Muscarina<br>Neostigmina<br>Pilocarpina | 0,06 g<br>0,03 g<br><br>10 mg<br>0,06 g<br>0,13 g | 1. Efecte parasimpatomimetice: tremurături, mioză, hiperperistaltism, emisiuni de urină și scaun involuntare, vărsături, bradicardie, dispnee, convulsii și moarte prin insuficiență respiratorie sau cardiacă | 1. Antidot: atropină (1–2 mg/l/h, pe durata perioadei acute)<br>2. Provocare de vărsături și spălătură gastrică<br>3. Dezobstrucție respiratorie, oxigen, ventilație asistată |
| **24.** *Hidrazida acidului izonicotinic* (izoniazidă) | 10 g (cu variații maro) | 1. Amețeli, cefalee, parestezii, surditate<br>2. Febră medicamentoasă<br>3. Hepatită toxică (fig. 4.30)<br>4. Polinevrită, paralizii<br>5. Convulsii (fig. 4.31), comă și moarte | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături și spălătură gastrică<br>3. Întreruperea drogului sau reducerea dozelor<br>4. Piridoxină, 50 mg/zi |

| *1* | *2* | *3* | *4* |
|---|---|---|---|
| **25.** ***Hidrocarburi*** **(distilate de petrol) gaz lampant, benzină, eter, tiner, *white-spirt*.**<br>**Frecvenţă globală: 18% din toate intoxicaţiile copilului** | Calea producerii pneumoniei (care domină tabloul clinic al intoxicaţiei) este directă: pătrunderea toxicului direct în timpul ingestiei sau vărsăturilor. Experimental, doza letală (pentru petrol) este 0,15 ml/kg în administrare directă traheală şi 40—60 ml/kg în administrare intragastrică | A. Manifestări clinice iniţiale<br>1. Manifestări respiratorii (prezente în 85% din cazuri, domină tabloul clinic): dispnee, cianoză, tuse, crize de apnee, halenă specifică, fenomene de edem pulmonar acut<br>2. Digestiv: vărsături, dureri abdominale, diaree ş.a.<br>3. Neurologic: somnolenţă, hipotonie, stare ebrioasă, lipotimie, comă, convulsii, mioză<br>4. Cardiovascular: tahicardie, hipertensiune, colaps<br>B. Manifestările clinice tardive sînt exclusiv respiratorii: pneumonie febrilă, însoţită de hiperleucocitoză francă<br>Anatomic: exsudat alveolar, infiltrat interstiţial (fig. 4.32), necroză bronşiolară şi septală (bule de emfizem), atelectazie (neutralizarea surfactantului), suprainfecţia bacteriană este frecventă.<br>Clinic: semne de condensare sau alte manifestări *variabile* cu substratul anatomic.<br>Radiologic: opacităţi pneumonice, bronhopneumonice, pneumatocele, scizurită etc. (fig. 4.33, A, B, C) | 1. Poziţie „de securitate" (risc de aspiraţie a conţinutului de vărsătură), repaus digestiv<br>*NB:* spălătura gastrică şi provocarea de vărsături sînt *contraindicate*<br>2. Administrarea nevoilor de apă, electroliţi şi calorii în perfuzie endovenoasă<br>3. Oxigen<br>4. Antibiotice<br>5. În formele grave (edem pulmonar acut toxic): ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă continuă<br>6. Corticoterapia este controversată<br>7. Tratament anticonvulsivant, tratamentul colapsului, edemului cerebral etc.<br>8. Tratamentul unei complicaţii mecanice: pneumotorax, pneumomediastin, bule de emfizem, compresive, cu deplasare mediastinală |
| **26.** ***Insecticide***<br>a) *Compuşi organocloruraţi*: (DDT, Lindan, Toxafen)<br>Căi de pătrundere:<br>— cutanat<br>— respirator | Pentru DDT: 5 g pulbere ingerată dă o intoxicaţie uşoară<br>Ingestia a 20 g pulbere dă o intoxicaţie severă (pătrunderea pe cale respiratorie | 1. Gastrointestinal: vărsături, colici, diaree, tenesme.<br>2. Respirator: iritaţie nazală, coriză, tuse, edem pulmonar (în caz de inhalaţie), paralizie respiratorie (medulară) | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică (de evitat substanţele grase care cresc absorbţia: lapte, albuş, purgativ salin; se poate da ulei de parafină, 200 g) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| — digestiv<br>Sînt folosite ca insecticide în gospodărie (de obicei DDT, diclordifeniltricloretan) | sau cutanată) dă intoxicații ușoare cu evoluție subacută în expunerile repetate sau prelungite | 3. Neurologic: manifestări predominante, fibrilații musculare, convulsii sau agitație motorie, insomnie, parestezii, hiperestezie cutanată, cefalee, astenie, stare confuzională, tulburări de echilibru și de vedere<br>4. Cutanat: eritem, edem angioneurotic, dermatită exfoliativă<br>5. Fibrilație ventriculară: (cauză de moarte, alături de paralizia respiratorie) | 3. Cărbune activat<br>4. Decontaminare cutanată (apă și săpun)<br>5. Anticonvulsivante cu acțiune de durată scurtă<br>6. Oxigen, asistență respiratorie (la nevoie)<br>7. Evitarea simpatomimeticelor (risc de fibrilație ventriculară) |
| b) *Compuși organofosforați* (esteri fosforici) și *carbamați heterociclici* (ambele grupe cu aceeași toxicitate = anticolinesterazice)<br>*Esteri fosforici*:<br>— alkilpirofosfați; TEPP, sulfo-TEPP<br>— esteri pirofosforici: paration, malation, demetol, fosdrin ș.a.<br>— fosforamide: OMPA<br>Sînt substanțe folosite mai ales în agricultură, rareori și în gospodărie.<br>Frecvent, intoxicația se produce prin ingestia de fructe stropite cu toxic.<br>*Pătrunderea toxicului* este însă posibilă atît pe cale cutanată cît și respiratorie | *Pentru paration*: = 0,1 g (sînt în general intoxicații grave, cu prognostic sever)<br>*Modul de acțiune* al toxicelor din acest grup este comun: inhibiția colinesterazelor, acumulare de acetilcolină (fenomene colinomimetice), determinînd 3 categorii de *manifestări clinice*:<br>— efecte nicotinice<br>— efecte muscarinice<br>— efecte asupra SNC<br>*Diagnostic de laborator*: evidențierea scăderii colinesterazelor serice | 1. *Sindromul nicotinic*: fasciculații, crampe, paralizii musculare (inclusiv respiratorie), incoordonare, ataxie<br>2. *Sindromul muscarinic* (vagomimetic) este de obicei primul care apare în ordine cronologică și constă în: grețuri, vărsături, epigastralgii, diaree, transpirații profuze, lăcrimare, sialoree, mioză, bronhoconstricție și hipersecreție bronșică, bradicardie, hipotensiune<br>3. *Efecte asupra SNC*:<br>— cefalee, anxietate, amețeli, agitație<br>— depresie respiratorie<br>— tulburări de conștiență pînă la comă, convulsii<br>*Manifestările clinice majore sînt respiratorii și se datoresc*:<br>— depresiei respiratorii de origine centrală<br>— hipersecreției bronșice (aspect de edem pulmonar) și bronhoconstricției<br>— paraliziei musculatorii respiratorii | 1. Tratament antidot<br>a) Antidot „fiziologic" (contracarează exclusiv sindromul vagomimetic): Atropina (fiole de 1 mg), i.v. lent sau i.m., repetat la 10 min, pînă la apariția fenomenelor atropinice (tegumente uscate, roșii, calde, midriază; mucoase uscate ș.a.) (sînt necesare deseori doze foarte mari de atropină)<br>b) Antidot specific (reactivatori ai colinesterazei): Contration, Protopam, Toxogonin (fiole de 1 ml = 250 mg)<br>Momentul administrării după obținerea atropinizării, care este imperativă și urgentă.<br>Doze: 5—8 mg/kg (se poate repeta de 1—2 ori)<br>2. Eliminarea toxicului: provocare de vărsături, spălătură gastrică, decontaminare cutanată<br>3. Cărbune activat<br>4. Tratament anticonvulsivant (prudență la barbiturice!)<br>5. Tratamentul colapsului<br>6. Dezobstrucție respiratorie, oxigen, asistență ventilatorie |

*Tabelul 4.5* (continuare)

| *1* | *2* | | | *3* | *4* |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 7. De evitat : narcotice, barbiturice, miofilin, fenotiazine, eter (reduc activitatea colinesterazică sau deprimă respirația) |
| 27. *Mercur* (săruri organice și anorganice) conținute în unele antiseptice, purgative, diuretice, fungicide, unele specii de pești Mercurul metalic (mercur de termometru, de ex.) este puțin periculos (se absoarbe slab pe cale digestivă, poate deveni periculos dacă este foarte fin dispersat, caz în care suprafața de absorbție crește) | 1 g | | | 1. Digestiv : inflamație severă a mucoasei bucofaringiene, esofagiene, gastrice, cu senzație de arsură, gust metalic, sete, dureri abdominale, vărsături, disfagie, diaree sanguinolentă, hematemeză (ulcerații digestive)<br>2. Colaps circulator (deshidratare acută)<br>3. Insuficiență renală acută (tubulonecroză)<br>*Idiosincrazie la mercur :* (calomel, amalgame dentare etc.) : acrodinie | 1. Antidot : Dimercaptopropanol (DMP, BAL, Sulfactin) : 2,5–3 mg/doză, la 6 ore timp de 2 zile, apoi la 12 ore–24 ore timp de 8–10 zile, pînă la vindecare<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, purgativ salin<br>3. Reechilibrare hidroelectrolitică și tratament anti-șoc<br>4. Tratamentul insuficienței renale<br>5. La nevoie, hemodializă |
| 28. *Monooxidul de carbon* (CO) Ex. : sisteme defectuoase de încălzire cu cărbuni, gaze de rețea pentru încălzit<br>Afinitatea pentru hemoglobină a CO este de 200–240 ori mai mare decît cea a oxigenului | CO în aerul ambiant (%) | Durata expunerii | Saturație sanguină (%) | Simptomele pot să apară după un interval de timp de 4–5 ore și se datoresc în mare măsură hipoxiei | 1. Scoaterea rapidă din mediu toxic și reanimare rapidă (prognosticul intoxicației depinde în mare măsură de precocitatea și calitatea asistenței de prim ajutor)<br>2. Antidot : oxigen. Administrarea de oxigen 100% timp de 30 min, transformă întreaga cantitate de carboxihemoglobină în oxihemoglobină. Ideal : oxigenoterapie hiperbară (barocameră) : două ședințe de cîte 1 oră, separate de un interval de 1 h în care $O_2$ 100% se administrează izobar (la presiune atmosferică)<br>3. Dezobstrucție respiratorie, asistență ventilatorie la nevoie (și administrare de $O_2$ ca mai sus) + hiperventilație mecanică |
| | 0,01 | indef. | 0,10 | Nici un simptom | |
| | 0,01–0,02 | indef. | 10–20 | Cefalee, vasodilatație cutanată (tegumente roșii, cireșii) | |
| | 0,02–0,03 | 5–6 h | 20–30 | Cefalee, pulsații în tîmple, midriază | |
| | 0,04–0,06 | 4–5 h | 30–40 | Cefalee, amețeli, astenie, grețuri, vărsături, tulburări de vedere | |
| | 0,07–0,10 | 3–4 h | 40–50 | Idem ; în plus crește tendința la colaps și sincopă ; tahicardie și tapihnee | |
| | 0,11–0,15 | 1–1h45′ | 50–60 | Respirație Cheyne-Stokes ; comă ; convulsii (intermitent) | |
| | 0,16–0,30 | 1–1h30′ | 60–70 | Comă, convulsii, depresie cardiorespiratorie, posibil exitus | |
| | 0, 5–1 | 1–2′ | 70–80 | Idem, insuficiență cardiorespiratorie, exitus | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | *Diagnostic de laborator*<br>1. O picătură de sînge + 5 ml $NH_4OH$ (sol. 1%) + 10 mg hidrosulfit de sodiu păstrează culoarea roșie (normal trebuie să devină maroniu)<br>2. Sîngele diluat 1 : 10 cu apă la care se adaugă un volum egal de NaOH 10% rămîne de asemenea roșu<br>3. Spectrofotometric: două benzi de absorbție între 500–600 mμ (ca și în sîngele normal) dar care fuzionează după adaos de sulfit de amoniu<br>*Prognostic:* mortalitate 15–20%<br>La supraviețuitori frecvent sechele neuropsihice | 4. Tratamentul colapsului<br>5. Hemodializă |
| 29. *Naftalina* (pentru combaterea moliilor)<br>Toxicitate similară cu derivați înrudiți: benzen, terebentină | 2 g (pericolul este mai mare la copii de 5–6 ani)<br>La indivizi deficienți în $G_6$-PD produce hemoliză (ictero-anemie)<br>Cale de pătrundere a toxicului: ingestie, inhalație, transcutan | 1. Gastrointestinal: grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale<br>2. Neurologic: stare confuzională, comă, convulsii, (în formele grave)<br>3. Hematurie, disurie, oligurie, eventual insuficiență renală acută<br>4. Hemoliză (la deficienți $G_6$-PD) | 1. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, purgativ (de evitat administrarea de substanțe grase)<br>2. Bicarbonatul de sodiu la 4 h interval (alcalinizarea urinii împiedică precipitarea Hb în tubii renali)<br>3. Sînge pentru corectarea anemiei<br>4. Anticonvulsivante (la nevoie)<br>5. În cazuri grave exsanguinotransfuzie<br>6. Tratamentul insuficienței renale, camei ș.a. |
| 30. *Nicotina* | 40 mg (alcaloidul purificat este extrem de toxic; în tutunul fumat sau mestecat, cantitatea de toxic e mică și intoxicațiile sînt de obicei ușoare) | 1. În intoxicațiile ușoare: grețuri vărsături, cefalee, paloare, transpirații, diaree<br>2. În intoxicațiile severe, la fenomenele anterioare se adaugă stare de colaps circulator, tremurături musculare, convulsii, paralizia musculaturii respiratorii (insuficiență respiratorie), comă, moarte | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, purgativ, cărbune activat (în cazul ingestiei)<br>3. Tratament anticonvulsivant<br>4. Oxigen, asistență ventilatorie (în formele grave) |

| *1* | *2* | *3* | *4* |
|---|---|---|---|
| **31.** *Nitriţi, nitraţi* conţinuţi în:<br>— medicamente: nitrit de amil, nitrit de sodiu, nitroglicerină<br>— legume: spanac, morcovi (din cauza îngrăşămintelor agricole)<br>— apele de fîntînă în unele cazuri | 5—8 g (susceptibilitate crescută sub 3 luni ca urmare a imaturităţii diaforazelor I şi II: methemoglobin-reductaze)<br>*Mod de acţiune comun:*<br>Transformarea Hb în met-Hb (prin oxidare $Fe^{2+}$ hemoglobinic, în $Fe^{+3}$) | 1. Cianoza, semnu -clinic dominant, este intensă, difuză, interesează de obicei un sugar din primele 3 luni de viaţă, alimentat artificial (apa de puţ), fără alte cauze de cianoză (pulmonar, cardiac în principal)<br>2 Diareea se asociază frecvent (apă de puţ poluată: floră coliformă)<br>3. În cazurile severe (excepţionale pentru intoxicaţia prin apă de puţ, frecvente pentru intoxicaţiile medicamentoase) se adaugă: cefalee, greţuri, vărsături, tahicardie, tahipnee, dispnee, apoi semnolenţă, delir, depresie respiratorie, comă, colaps | 1. Antidot: albastru de metilen 1 mg/kg (se poate repeta la 3 ore); albastru de toluidină; tionină (Helthion): 11 — 40 mg i.m. sau i.v.,; vitamina C, 1—2 fiole de 2 ml pe cale i.v.<br>2. În cazul unei ingestii medicamentoase: provocare de vărsături, spălătură gastrică, cărbune activat, purgativ salin<br>3. Oxigen, la nevoie asistenţă ventilatorie<br>4. Tratamentul colapsului<br>5. În forme grave: exsanguinotransfuzie |
| **32.** *Opiacee şi derivate* | Intoxicaţie rară în ţara noastră (eventual nou-născut din mamă căreia i s-au administrat opiacee în travaliu) | 1. Neuropsihic: iniţial euforie, urmată de depresie nervoasă (somnolenţă, comă). Rareori convulsii<br>2. Depresie respiratorie, respiraţie Cheyne-Stockes<br>3. Fenomene vagomimetice: mioză, bradicardie, vărsături, roşeaţă a feţei | 1. Antidoturi „fiziologice": Nalorfin (0,1 mg/kg, se poate repeta după 15 min), Levalorfan (Lorfan) în doze de 0,02 mg/kg (doză unică) sau Naloxan (Narcan) în doze de 0,005 mg/kg (doză unică)<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, purgativ salin, cărbune activat (pentru spălătura gastrică este preferabilă soluţia 1 : 5 000 permanganat de potasiu)<br>3. Dezobstrucţie respiratorie, oxigen, asistenţă ventilatorie |
| Morfină | 0,2 g | | |
| Codeină | 0,8 g | | |
| Dihidromorfon (Dilaudid) | 0,1 g | | |
| Heroina | 0,05 g | | |
| Alcaloizi din opiu (Pantopon) | 0,3 g | | |
| **33.** *Piramidonul* şi derivaţii săi<br>— Antipirina<br>— Fenacetina | 5—10 g | 1. Gastrită acută, greţuri, vărsături, dureri epigastrice, hemoragie digestivă | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, cărbune activat |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 2. Neurologic: cefalee, amețeli, convulsii, comă<br>3. Colaps circulator, insuficiență renală acută<br>4. Erupții cutanate alergice<br>5. Methemoglobinemie (antipirina)<br>6. Leucopenie sau agranulocitoză | 3. Albastru de metilen (1 mg/kg) în caz de methemoglobinemie<br>4. Tratamentul convulsiilor, colapsului, insuficienței renale<br>5. Tratamentul agranulocitozei<br>6. În cazurile severe: exsanguinotransfuzie |
| **34.** *Plumb* | 10 g (săruri solubile)<br>100 g (tetraetil de plumb) | 1. Digestiv: anorexie, vărsături, dureri abdominale, constipație<br>2. Neurologic: iritabilitate, amețeli, incoordonare, convulsii, comă, paralizii (și nervi cranieni), hipertensiune intracraniană cu edem papilar și/sau atrofie optică, albuminorahie cu pleiocitoză<br>3. Hematologic: anemie hipocromă microcitară, hematii cu granulații bazofile<br>4. Radiologic: densitate crescută a metafizelor oaselor lungi (în intoxicația cronică) | 1. Antidot: EDTA (30—40 mg/kg/zi i.v. sau i.m. timp de 5 zile; se repetă la nevoie) singur sau asociat cu D.M.P., conform schemei prezentate pentru arsenic<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, purgativ salin (spălătură gastrică cu soluție de sulfat de sodiu sau magneziu 1% și administrare de penicilamină *per os* — chelator al plumbului)<br>3. Tratamentul edemului cerebral (manitol, uree, dexametazonă) și HIC consecutive<br>4. Administrare de calciu la 4 h (deplasează plumbul din combinațiile tisulare)<br>5. Ca antispastic: atropină, papaverină (și clorpromazina are efect bun) |
| **35.** ***Salicilați***<br>**Aspirina (acid acetilsalicilic)** | 20 g (adult)<br>Semnele de intoxicație apar la doze de 150 mg/kg sau concentrații sanguine mai mari de 30 mg/100 ml (devin severe la 80—100 mg/100 ml) (fig. 4.34).<br>*Diagnostic de laborator:*<br>1. În urină salicilații dau o falsă reacție pozitivă pentru corpi reductori cu | 1. Digestiv: iritație gastrointestinală marcată cu grețuri, vărsături, dureri colicative, hemoragie digestivă<br>2. Hiperpnee și alcaloză respiratorie consecutivă, ca urmare a stimulării directe a centrilor respiratori<br>3. Alcaloza respiratorie este responsabilă de apatie, stare confuzională, halucinații, vertij, sur- | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică, cărbune activat<br>3. Diureză osmotică alcalinizantă<br>4. Reechilibrare hidroelectrolitică (tratamentul colapsului hipovolemic posibil)<br>5. Corectarea acidozei metabolice (restabilirea bicarbonaților din sînge, care sînt scăzuți constant) dacă și pH-ul este acid (în cazul |

*Tabelul 4.5* (continuare)

| *1* | *2* | *3* | *4* |
|---|---|---|---|
|  | reactivul Fehling sau Benedict. Alături de prezența cetonemiei și cetonuriei, aceasta poate pune problema unui diabet, mai ales în prezența hiperpneei<br>2. Cu clorura ferică sau cu hîrtia indicator *Fenistix* salicilații din urină dau colorație violet<br>3. Determinarea salicilemiei | ditate, tremor, tulburări de vedere, convulsii, comă<br>4. În efortul de compensare a alcalozei respiratorii, rinichiul elimină în exces bicarbonat. Ca urmare, în plasmă bazele scad (acidoză metabolică hipercloremică). La această pierdere renală de baze se adaugă și aceea generată de cetonemie (consecința perturbării metabolismului glucidic)<br>5. În acest fel se constituie o alcaloză respiratorie cu acidoză metabolică, pH-ul putînd fi variabil în cursul intoxicației<br>6. Sindrom hemoragic (inhibiția sintezei hepatice de protrombină + disfuncție plachetară)<br>7. Hiperglicemie inițială (eliberare de adrenalină și glicogenoliză) apoi hipoglicemie, cetonurie<br>8. Deși este vorba de un drog antipiretic, în intoxicația salicilică se produce hipertermie ca urmare a deshidratării prin hipersudație excesivă<br>9. Disfuncția hepatorenală consecutivă intoxicației temporizează inactivarea și eliminarea toxicului prelungind durata intoxicației pînă la 10 zile uneori<br>10. Deshidratare prin vărsături, hiperpnee, febră | unui pH alcalin, ca urmare a hipocapniei prin hiperventilație, perfuzia cu bicarbonat poate agrava alcaloza)<br>6. Perfuzie glucozată pentru corectarea hipoglicemiei<br>7. Vitamina K pentru normalizarea factorilor complexului protrombinic (cu atît mai mult în caz de sindrom hemoragic)<br>8. Tratamentul edemului cerebral (manitol, uree ș.a.m.d.) dacă coma persistă după scăderea salicilemiei<br>9. Hipotermizare prin mijloace fizice (împachetări hipotermizante)<br>10. Pansament gastric<br>11. Hemodializă, dializă peritoneală sau exsanguinotransfuzie în caz de anurie sau salicilemie de peste 160 mg/100 ml |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **36.** *Stricnina* conţinută în unele medicamente neurotonice şi otrăvuri (rodenticide) | 50–76 mg (doză toxică: 10–20 mg) | 1. Iniţial: contractură musculară a feţei cu trismus, contractură a gîtului<br>2. Ulterior, clonii musculare şi apoi convulsii care se succed în crize repetate la 10–15 min declanşate spontan sau mai frecvent de zgomote, manipulări ale intoxicatului ş.a.<br>3. Prin contractura generalizată a musculaturii, se realizează o atitudine caracteristică determinată de predominanţa grupelor musculare mai puternice<br>— facies cu aspect de *risus sardonicus*<br>— trismus, exoftalmie, midriază<br>— opistotonus<br>— membrele inferioare în extensie cu piciorul în rotaţie internă<br>4. Interesarea musculaturii respiratorii determină apnee, cianoză sau moarte<br>5. În general, pînă la începerea convulsiilor, starea de conştienţă este păstrată | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocarea de vărsături, spălătură gastrică, ca dealtfel orice excitant extern, sînt contraindicate, putînd determina convulsii<br>3. Tratament anticonvulsivant în dozele maxime, care nu determină depresie respiratorie<br>Diazepamul este în mod special eficace şi ca relaxant muscular<br>4. Curarizare şi ventilaţie mecanică |
| **37.** *Tranchilizante*<br>— Meprobamat (Carbaxin)<br>— Hidroxizin (Atarax)<br>— Clordiazepoxid (Napoton, Librium)<br>— Diazepam (Valium)<br>— Nitrazepam (Mogadon)<br>— Clonazepam (Rivotril) | | 1. La debut: somnolenţă, stare ebrioasă, hipotonie musculară, diminuarea reflexelor osteotendinoase, anorexie, greaţă, vărsături, cefalee<br>2. Ulterior: comă<br>3. Uneori depresie respiratorie şi tulburări grave de hemodinamică<br>4. Erupţii cutanate, purpură, edeme, artralgii, stomatită, bronhospasm ş.a. | 1. Antidot: nu există<br>2. Spălătură gastrică, purgativ salin<br>3. Reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică<br>4. Tratamentul colapsului<br>5. Dezobstrucţie respiratorie, oxigen, asistenţă ventilatorie<br>6. În cazuri grave hemodializă, dializă peritoneală |

*Tabelul 4.5* (continuare)

| *1* | *2* | *3* | *4* |
|---|---|---|---|
| **38.** *Trepal* (Tridionă, Trimethadionă) | 6 g | 1. Agranulocitoză, pancitopenie, trombocitopenie<br>2. Fotofobie<br>3. *Rash*-uri cutanate de diferite tipuri<br>4. Nefroză | 1. Antidot: nu există<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică<br>3. Cărbune activat<br>4. Întreruperea drogului sau reducerea drogului<br>5. Antibiotice sau corticoizi pentru aplazia medulară |
| **39.** *Warfarin* (rodenticid)<br>Dicumarol (trombostop) etc. (antivitamine *K*) | 10–100 mg<br>Efecte toxice: anticoagulant prin inhibiţia sintezei hepatice de factori dependenţi de vitamina K | 1. Echimoze, *rash* peteşial<br>2. Epistaxis, gingivoragii<br>3. Hematurie, melenă, hemartroză<br>4. Hemoragie meningocerebrală (posibil)<br>5. Şoc hemoragic şi moarte | 1. Antidot: vitamina $K_1$ (fitomenadion fiole a 1 ml = 10 mg) pe cale i.v. repetat 2–3 zile cîte 10 mg în funcţie de evoluţia clinică, timpul de protrombină şi factorii complexului protrombinic<br>2. Provocare de vărsături, spălătură gastrică<br>3. Sînge sau plasmă proaspătă |
| **40.** *Xantine*<br>Aminofilina<br>Miofilina<br>Teofilina<br>Teobromină<br>Cofeină | 2 g (la copil, peste 12 mg/kg — doză toxică)<br>peste 0,50–1 g<br>6 g | 1. Neurologic: iritabilitate, tremurături, agitaţie, anxietate, insomnie, tulburări de vedere, cefalee, vertij, delir, convulsii, comă (fig. 4.35)<br>2. Vărsături, dureri epigastrice, hemoragie digestivă<br>3. Deshidratare acută, colaps circulator<br>4. Creşterea diurezei şi secreţiei acide gastrice<br>5. Insuficienţă respiratorie<br>6. Aritmie cardiacă (cînd se administrează rapid intravenos)<br>7. Febră | 1. Antidot: nu există<br>2. În cazul intoxicaţiei prin ingestie, provocare de vărsături, spălătură gastrică<br>3. Clismă (în cazul administrării rectale ca supozitoare)<br>4. Reechilibrare hidroelectrolitică (rehidratare)<br>5. Tratamentul colapsului<br>6. Tratamentul convulsiilor<br>7. Oxigen<br>8. Allopurinol 3–4 mg/kg *per os* ×3/zi (structural xantinele sînt înrudite cu acidul uric)<br>9. Evitarea administrării de simpatomimetice şi antihistaminice (cresc riscul de convulsii) |

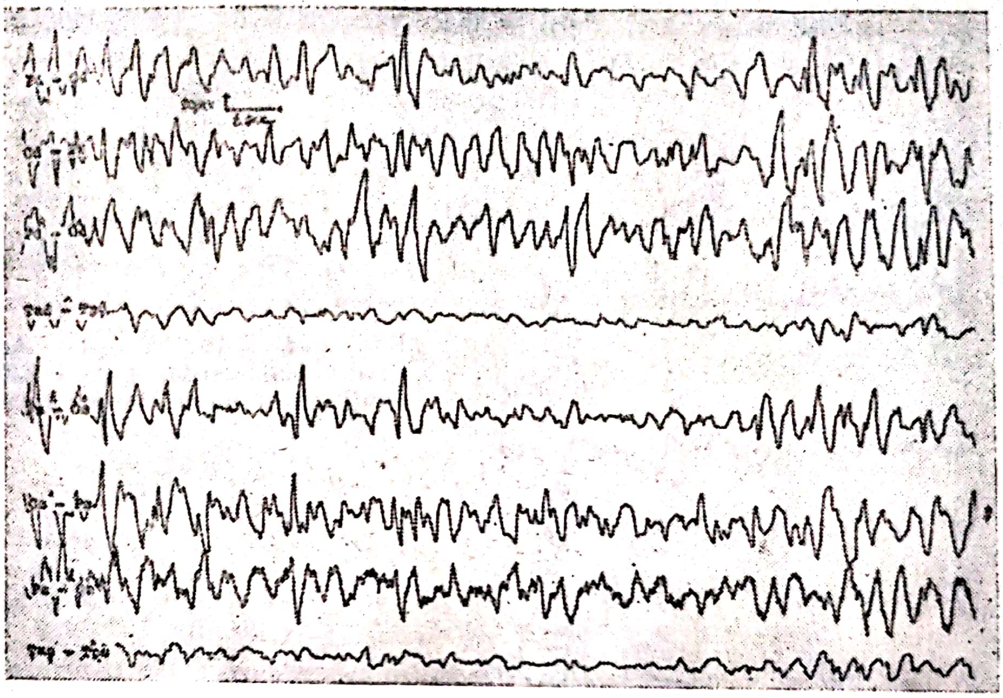


*Fig. 4.21.* Intoxicație alcoolică acută. Convulsii tonicoclonice generalizate subintrante. EEG evidențiază prezența de bufeuri generalizate de unde lente, ample.

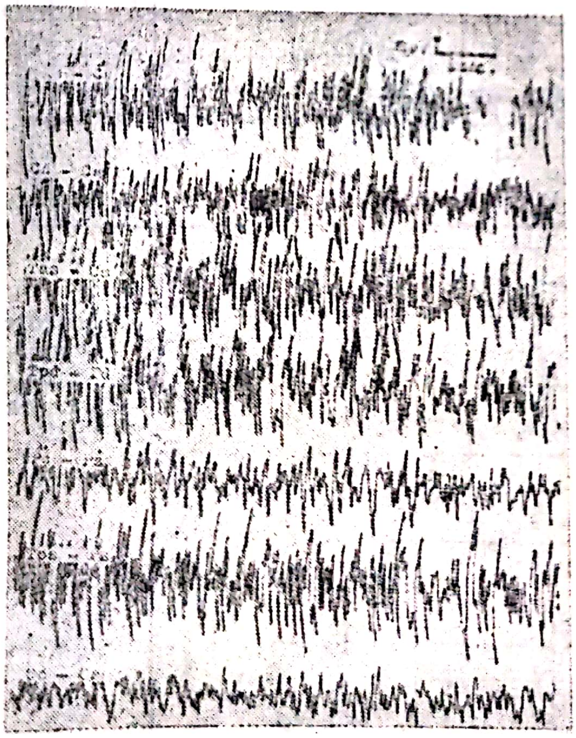


*Fig. 4.22.* Intoxicație cu barbiturice. Traseu EEG înregistrat în faza inițială a intoxicației. Activitate rapidă (14—16 c/sec) și hipervoltată, difuză.

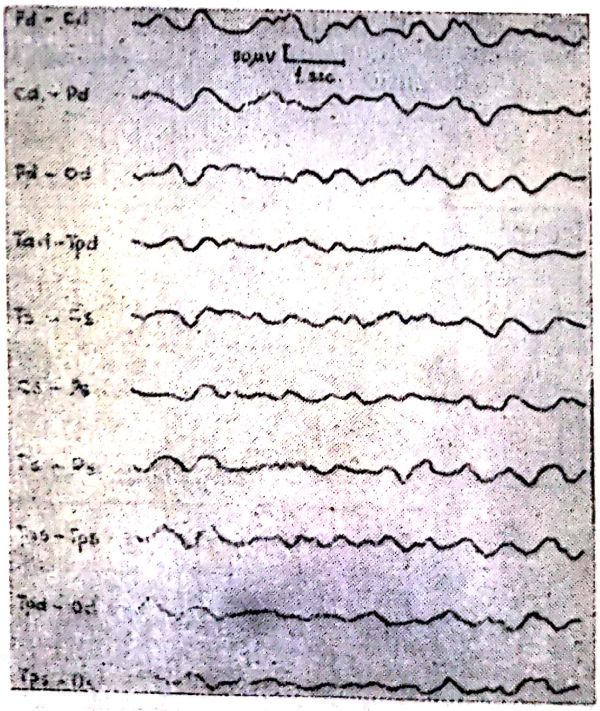


*Fig. 4.23.* Intoxicație cu barbiturice. Stare de comă. EEG evidențiază prezența de anomalii lente, în banda delta, mediovoltate difuze.

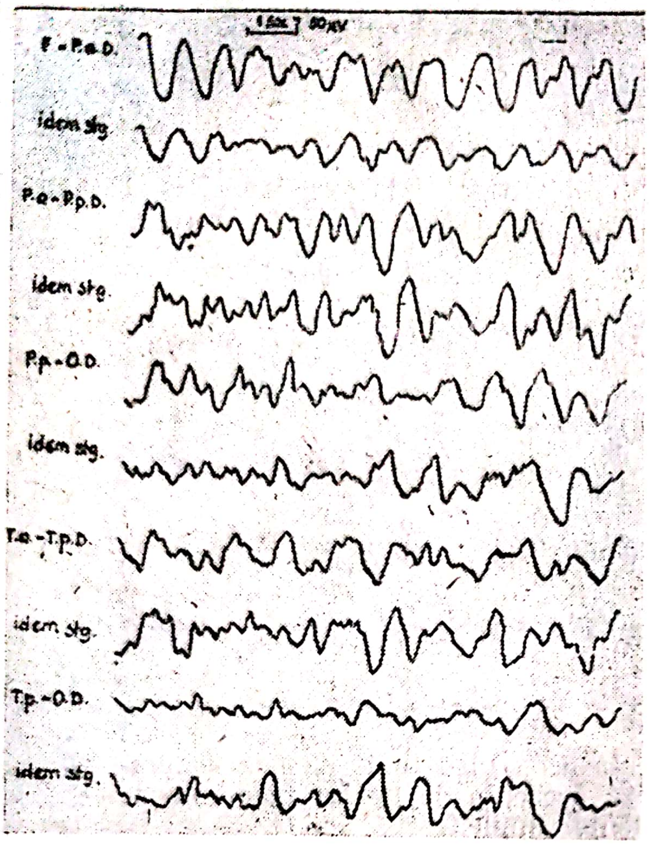

1 sec
50 µV
F - P.a.D.
idem stg.
P.a - P.p.D.
idem stg.
P.p - O.D.
idem stg.
T.a - T.p.D.
idem stg.
T.p - O.D.
idem stg.

*Fig. 4.24.* Intoxicaţie cu Amanita Phalloides. Comă hepatică. EEG evidenţiază anomalii lente, ample, difuze.

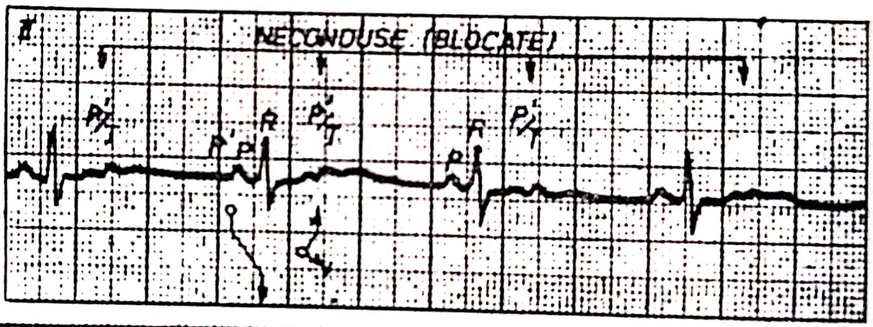

II
NECONDUSE (BLOCATE)
P'/T
R'
P
R
P'/T
P
R
P'/T

*Fig. 4.25.* Extrasistole joncţionale bigeminate blocate.

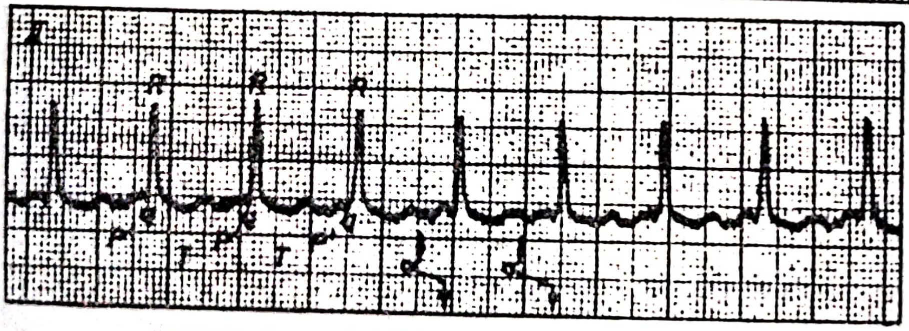

II
R
R
R
P
Q
T
P
Q
T
P
Q

*Fig. 4.26.* Tahicardie joncţională neparoxistică în care undele P sînt situate înaintea complexelor QRS.

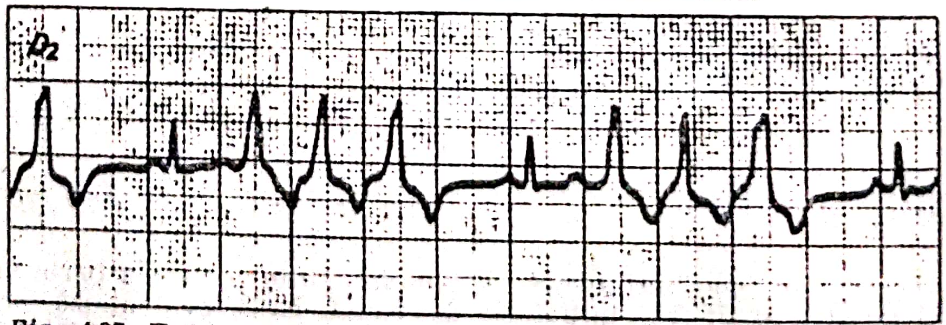


*Fig. 4.27.* Extrasistole ventriculare grupate cîte trei, cu cuplaj fix.

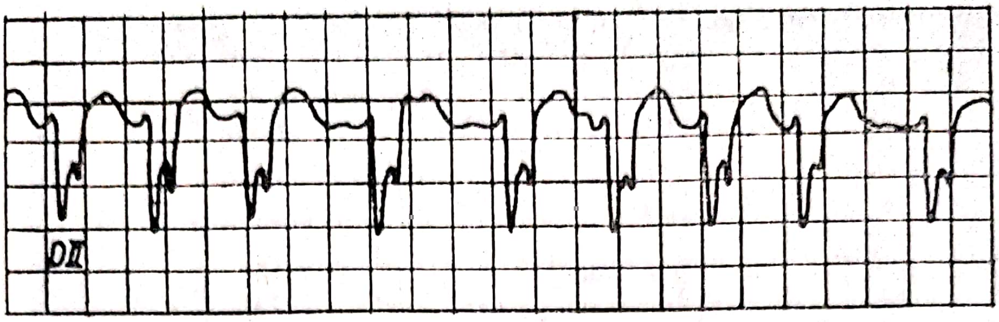


*Fig. 4.28.* Tahicardie paroxistică ventriculară.

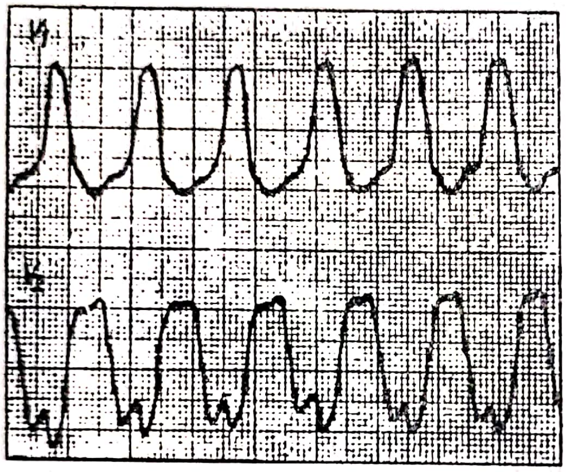


*Fig. 4.29.* Tahicardie paroxistică ventriculară.

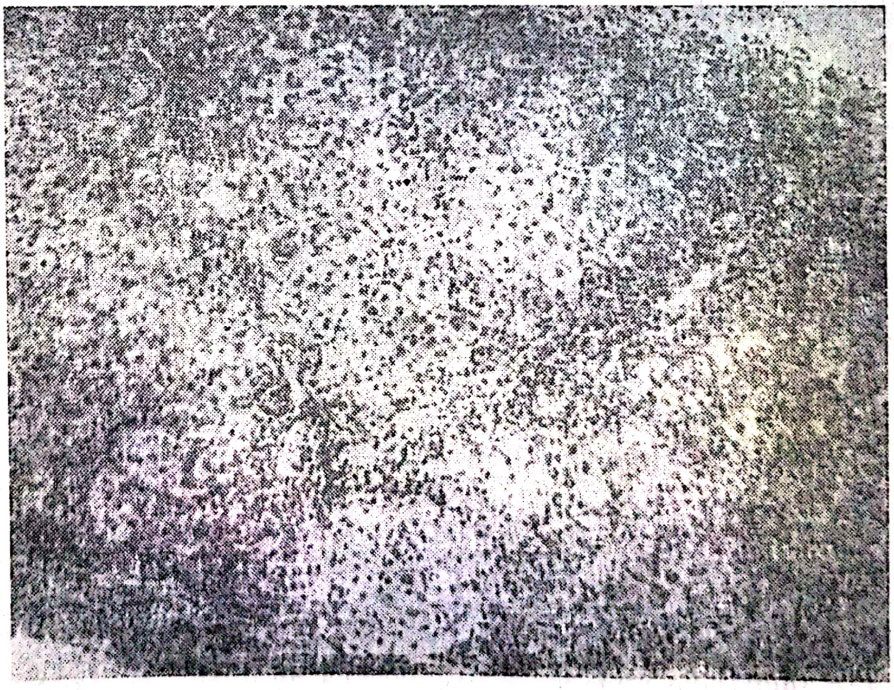


*Fig. 4.30.* Hepatită medicamentoasă (indusă de HIN) H.E.×200. Infiltrat inflamator bogat, ce se extinde din spațiile porte lărgite printre traveele hepatice și între celule hepatice izolate.

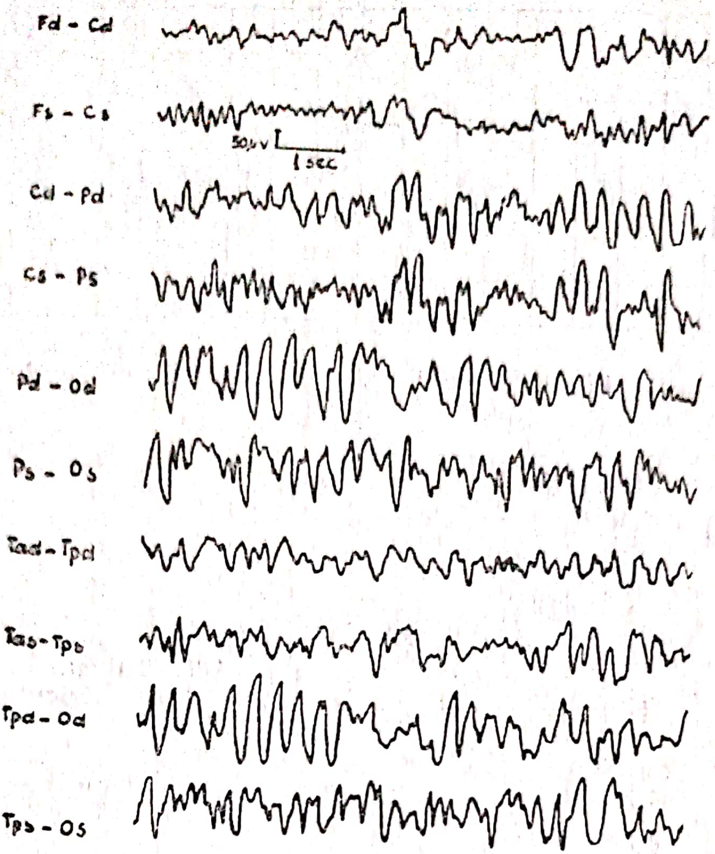


*Fig. 4.31.* Intoxicație cu HIN. EEG evidențiază prezența de anomalii iritative pe derivațiile posterioare bilateral.

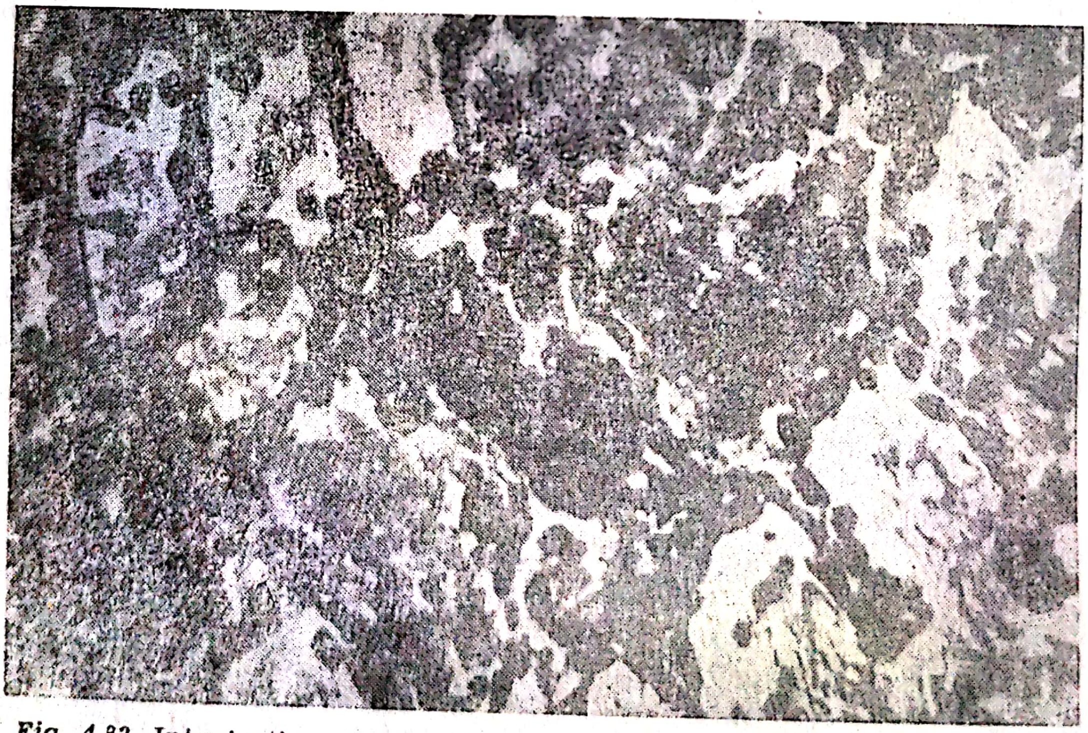


*Fig. 4.32.* Intoxicație prin ingestie accidentală de petrol. Examen histopatologic al plămînului. Se evidențiază edem extensiv interstițial și intraalveolar prezența de exsudat fibrinos, descuamare epitelială și infiltrat inflamator.

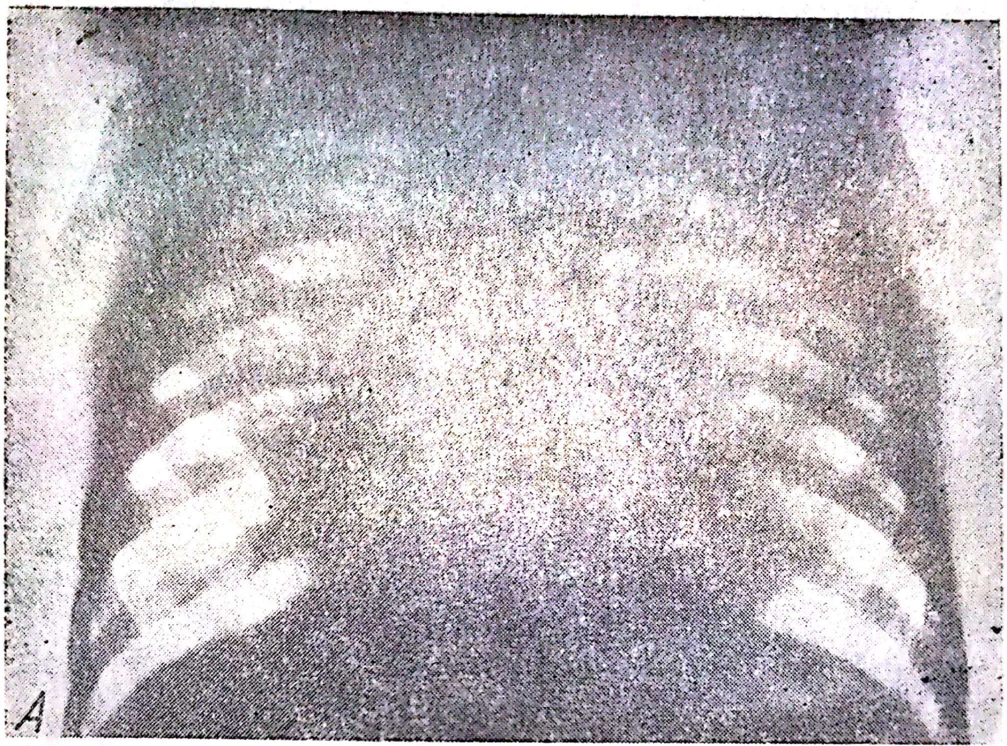
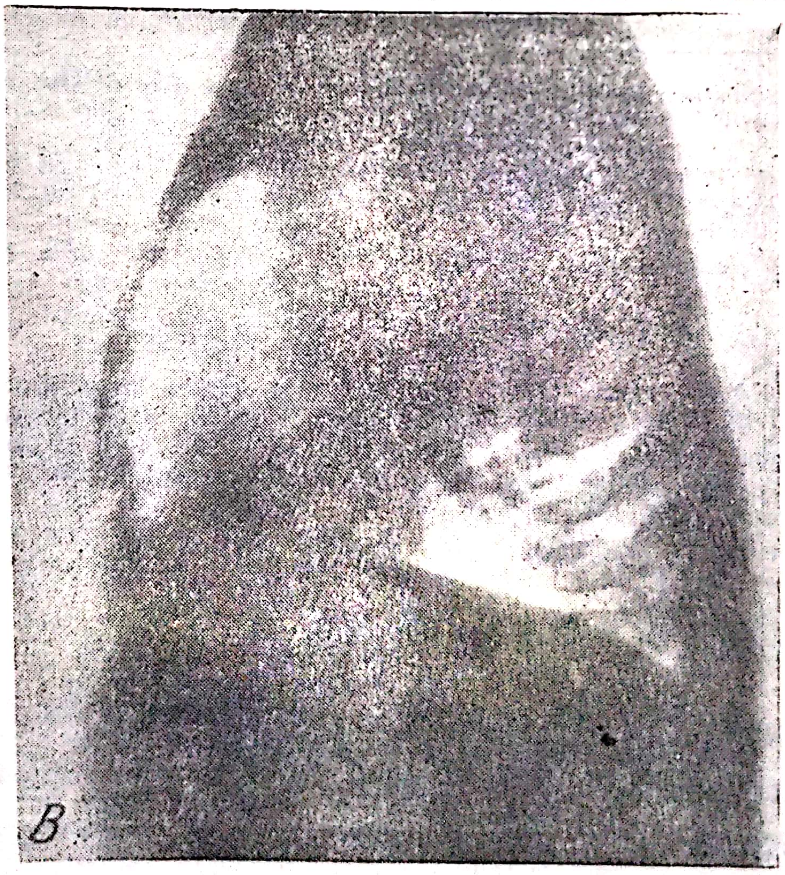
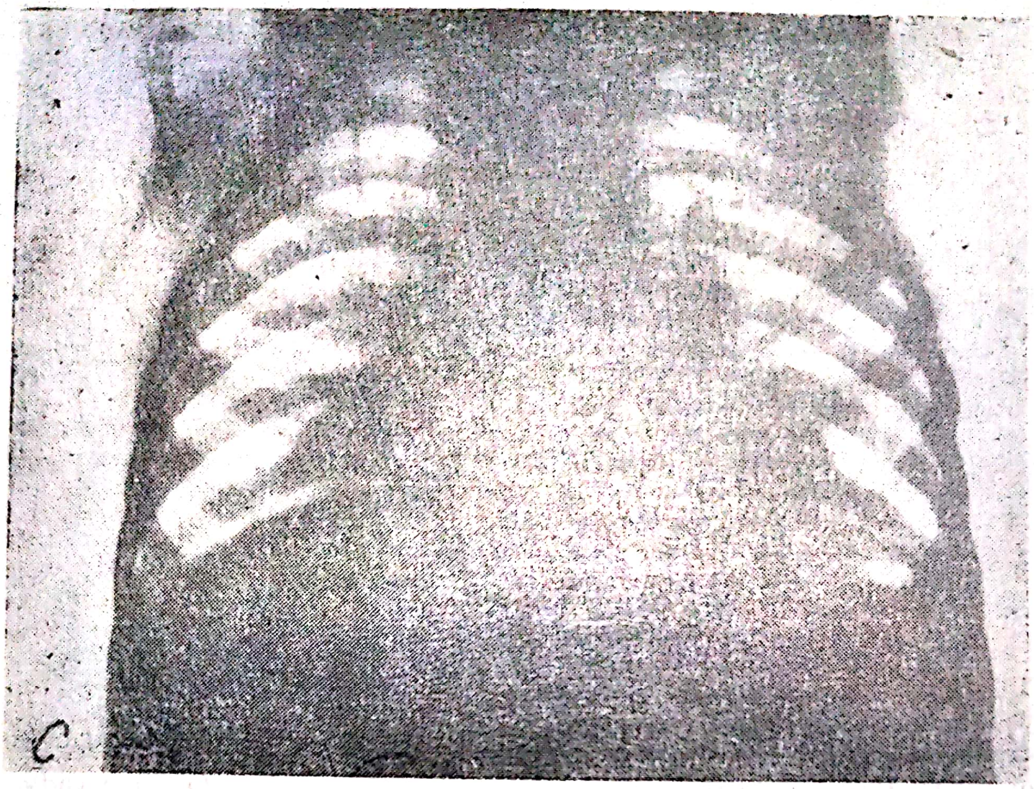


*Fig. 4.33.* Pneumonie prin ingestie accidentală de petrol (aspecte radiologice).

*A* Pe radiografia pulmonară în proiecție A—P aspect de atelectază în lobul mediu drept. Emfizem bazal bilateral. Accentuarea desenului interstițial intercleidohilar bilateral.



*B* Același caz, radiografie pulmonară în proiecție de profil. Atelectazie de lob mediu drept



*C* — Radiografie pulmonară în proiecție A—P. Desen hilar și hiliobazal accentuat. Imagini buloase paracardiac sting.

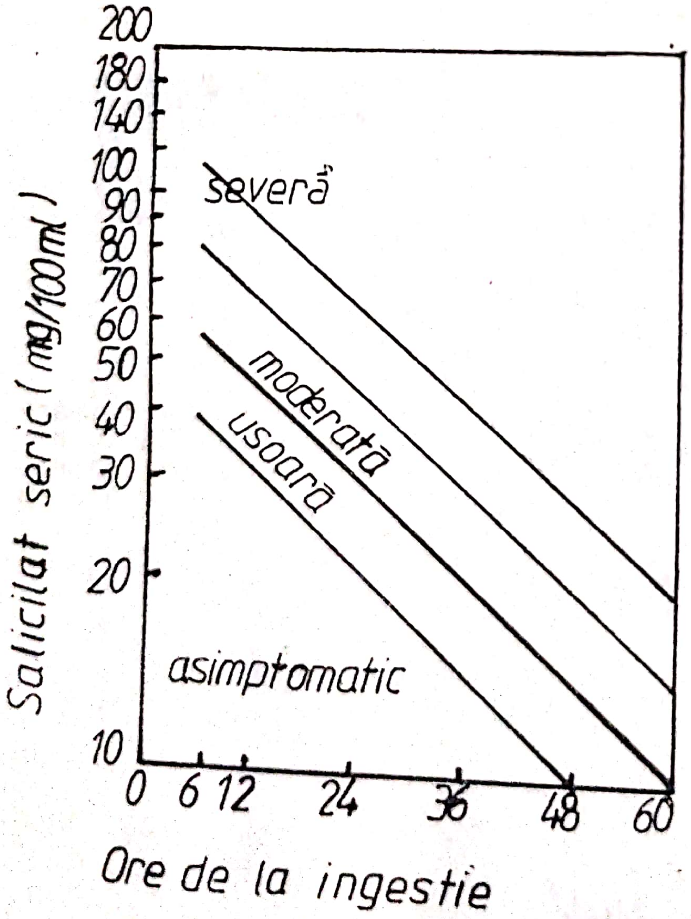


*Fig. 4.34.* Nomograma Done permite aprecierea severității într-o intoxicație cu salicilați, pe baza nivelelor serice de salicilat.

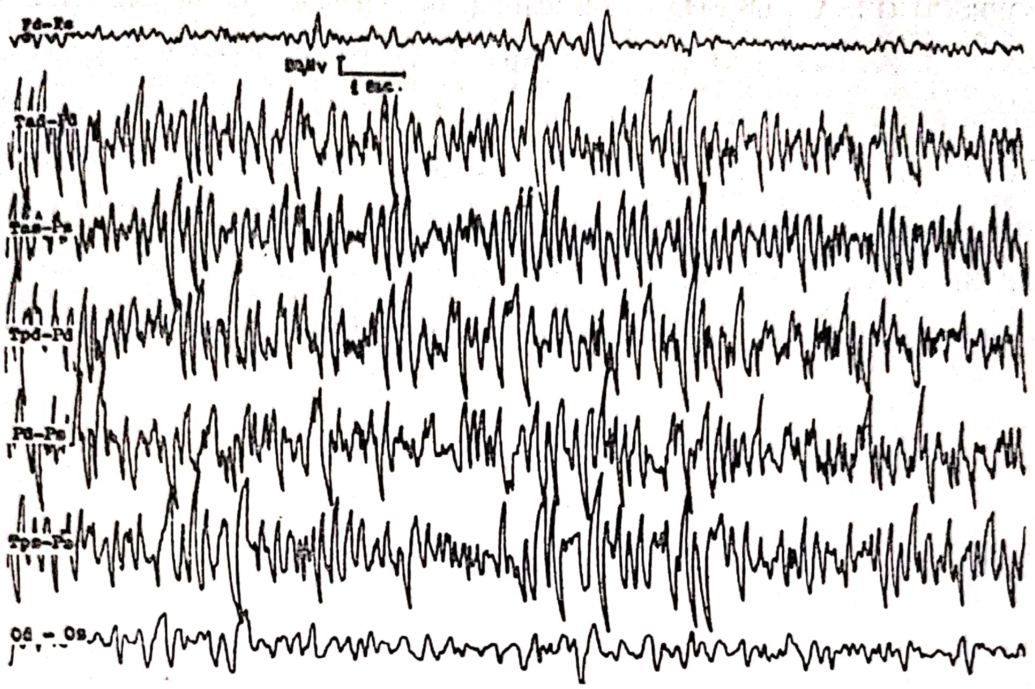


*Fig. 4.35.* Intoxicație cu miofilin. Convulsii tonicoclonice generalizate subintrante. EEG evidențiază anomalii iritative generalizate.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CHISOLM J. J. jr. — "Chemical and drug poisoning", în : Vaughan V. C., Mc Kay R. J., Behrman R. E. (editors) "Nelson textbook of Pediatrics", p. 2 009—2 029, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1979.
2. COTRĂU M. — „Toxicologie, principii generale", Ed. Junimea, Iași, 1978.
3. GOODMAN L., GILMAN A. — "The pharmacological basis of therapeutics", Ed. Mac Millan, 1975.
4. FRÉJAVILLE J. P., BOURDON R. — Toxicologie clinique et analytique, Ed. Flammarion, Paris, 1975.
5. LANZA M. — „Intoxications", în Huault G et coll., „Pédiatrie d'urgence", p. 705—716, Ed. Flammarion, Paris, 1977.
6. MANOLESCU EM. — „Produse medicamentoase românești în practica pediatrică curentă" Ed. medicală, București, 1978, p. 258.
7. MOGOȘ GH. — „Intoxicații acute", Ed. Medicală, București, 1981.
8. MOGOȘ GH. — „Intoxicațiile acute", In : Mogoș Gh. „Urgențe în medicina internă", p. 598—709, Ed. didactică și pedagogică, București, 1983.
9. MORRIS C. F. — "Poisoning", în : Levin D. L., Morris C. F., Moore G. C. (editors) "A practical guide to pediatric, intensive care" p. 269—309, The C. V. Mosby Co, St. Louis, Toronto, 1979.
10. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C. — „Intoxicațiile acute", Caiet Documentar nr. 2 (editat de Centrul de perfecționare a personalului sanitar superior), București, 1983.
11. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D. — „Urgențe în pediatrie", p. 274—335, curs litografiat, Litografia I.M.F., București, 1980.
12. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C., BREJBEANU R. — „Intoxicațiile acute" — partea I — *Pediatria*, 1984, 33, 1.
13. POPESCU V., DRAGOMIR D., ARION C., BREJBEANU R. — „Intoxicațiile acute" — partea a II-a — *Pediatria*, 1984, 33, 97.

14. POPESCU GR. A. (sub red.) — „Actualități în toxicologia de urgență“, Ed. Militară, București, 1980.
15. RUSESCU A., POPESCU V. — „Urgențele în pediatrie“ partea a II-a, cap. „Urgențele în intoxicații la copil“, p. 864—916, Ed. medicală, București, 1957.
16. SHIRKEY C. H. — "Pediatric therapy", p. 83—131, Ed. C. V. Mosby Co, Saint Louis, 1980.
17. VARGA C. — "Pediatric medical emergencies", cap. 18, p. 494—585, Ed. C. V. Mosby Co, Saint Louis, 1968.
18. VASILIU G., GEORMĂNEANU M., POPESCU V. — „Medicamente folosite în terapeutica pediatrică“, Ed. medicală, București, 1979, p. 312.
19. VAUGHAN V., McKAY R. J., BEHRMAN R. E. — "The field of pediatrics" in Vaughan V., Mc Kay R. J., Behrman R. E. (editors): "Nelson textbook of pediatrics", eleventh edition, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, 1979, p. 1.

# 5.

# STĂRILE COMATOASE

## 5.1. DATE GENERALE

### 5.1.1. DEFINIȚIA STĂRII COMATOASE

Prin stare comatoasă (comă) se înțelege sindromul clinic caracterizat prin :

1 • perturbarea — în general de durată și profundă — a conștienței ;

2 • reducerea în diverse grade a funcțiilor vieții de relație (funcția senzitivo-senzorială conștientă, activitate motorie voluntară) ;

3 • tulburarea de diferite intensități a funcțiilor vegetative, deși — în general — funcțiile vitale (circulația, respirația, termoreglarea), exceptînd stadiul cel mai avansat al stărilor comatoase („coma depășită") sînt păstrate.

### 5.1.2. FIZIOPATOLOGIE

#### 5.1.2.1. DEFINIȚIA CONȘTIENȚEI

Conștiența este acea stare neuro- și psihofiziologică a individului uman în care acesta manifestă capacitatea de a reflecta adecvat realitatea obiectivă externă (mediul) și internă (propria existență) atît

- *subiectiv,* prin întreaga gamă a proceselor psihice subiective (de cunoaștere, afective, de voință) cît și
- *obiectiv,* prin toate tipurile de acte psihocomportamentale (reflex condiționate).

Conștiența presupune integritatea morfofuncțională a părții suprametamerice a SNC (scoarță cerebrală, nuclei bazali, diencefal, mezencefal). În acest sens, starea de conștiență trebuie diferențiată de *starea de veghe,* condiție indispensabilă conștienței și definită ca starea organismului corespunzătoare activității SNC în condiții de maximă capacitate funcțională (facultăți maxime de recepție, analiză și sinteză a informațiilor generate de stimulii interni și externi, de mediere a reflexelor necondiționate și condiționate).

Starea de veghe alternează în mod fiziologic cu starea de somn, definită ca starea organismului corespunzătoare activității SNC în condiții de redusă capacitate funcțională (receptivitate redusă la stimuli interni și externi, capacitate de analiză și sinteză a informațiilor și reactivitate la stimuli reduse) și de abolire *temporară* a comportamentului superior psihic, a stării de conștiență și actelor de conștiență.

Alternanța veghe-somn corespunde neurofiziologic unei succesiuni dinamice de fenomene intercorelate de excitație și inhibiție, care presupun integritatea morfofuncțională a formației reticulate* și activitatea integrativă a întregului SNC.

### 5.1.2.2. ALTERĂRILE CANTITATIVE ALE STĂRII DE CONȘTIENȚĂ

În practica medicală se întîlnesc o serie de alterări cantitative ale stărilor de conștiență care merg de la creșterea pragurilor de evocare și a latențelor proceselor psihice, la scăderea desfășurării lor de diverse grade și pînă la pierderea posibilității exercitării oricăror procese psihice — suprimarea completă a stării de conștiență. În general, concomitent cu alterarea progresivă a conștienței se constată și modificări în domeniul activității nervoase inferioare (reflexe necondiționate, acte comportamentale inferioare integrate metameric), deoarece segmentul suprametameric al SNC are rol important și în controlul desfășurării activității segmentelor inferioare, metamerice, ale SNC.

După *gradul de severitate,* alterările stării de conștiență se clasifică în :

- stări precomatoase,
- stări comatoase.

**Stările precomatoase** se caracterizează prin :

- creșterea progresivă a pragurilor și latențelor evocării proceselor psihice la excitanți externi de intensitate normală, obișnuită ;
- scăderea progresivă a vitezei desfășurării lor.

Aceste prime două caracteristici ale stărilor precomatoase se manifestă atît în ceea ce privește procesele psihice subiective (recepție întîrziată a stimulilor din mediul extern, percepții și reprezentări lente, ideație rațională greoaie cu mobilitate redusă, scăderea tonusului afectiv și volițional), cît și în ceea ce privește datele obiective psihocomportamentale (bradikinezie psihocomportamentală, răspunsuri verbomotorii lente, incomplete, simple, rudimentare, uneori total neadecvate, lipsite de sens) ;

- păstrarea reflexului condiționat de clipire la amenințare (ceea ce le diferențiază de stările comatoase) ;
- modificări EEG în repaus : tendințe de scădere a incidenței și amplitudinii ritmului $\alpha$ și înlocuirea sa cu ritmuri mai lente ( $\theta$ și $\Delta$), reapariția sau amplificarea ritmului $\alpha$ la diverși stimuli senzoriali (prin trecerea de la o fază de vigilență mai redusă la una mai înaltă, asemănătoare aceleia din repaus la individul normal).

---

* Sistemul reticulat ascendent activator al trunchiului cerebral și prelungirea sa diencefalică — sistemul talamic de proiecție difuză.

În rîndul stărilor precomatoase se disting, după progresiunea severității instalării perturbărilor de conștiență (Predescu și Ionescu, 21) :

- *obtuzia,* în care toate procesele psihice — păstrate — se realizează cu latență crescută ;
- *hebetudinea,* caracterizată prin perplexitate față de situație ;
- *torpoarea,* asemănătoare somnolenței ;
- *obnubilarea,* în care există bradipsihie accentuată ;
- *stupoarea,* în care activitatea psihomotorie generală și verbală este suspendată ;
- *soporul,* caracterizat prin somnolență accentuată.

**Stările comatoase.** Definite conform criteriilor expuse anterior, se diferențiază de stările precomatoase îndeosebi prin faptul că reacțiile psihice la excitanți de intensități normale sînt total absente.

După gradul de severitate a afectării conștienței, stările comatoase se clasifică astfel :

*Coma de gradul I* (coma ușoară, coma vigilă)

Bolnavul reacționează verbomotor foarte simplu și numai la stimuli verbali și dureroși intenși și insistenți. Tonusul muscular este normal, reflexul de clipire la amenințare este prezent, dar redus ca intensitate și cu timp de latență crescut. Controlul sfincterian este variabil, tulburările vegetative sînt absente. Reflexul fotomotor este normal. Ambele faze ale reflexului de deglutiție (condiționată și necondiționată) sînt prezente.

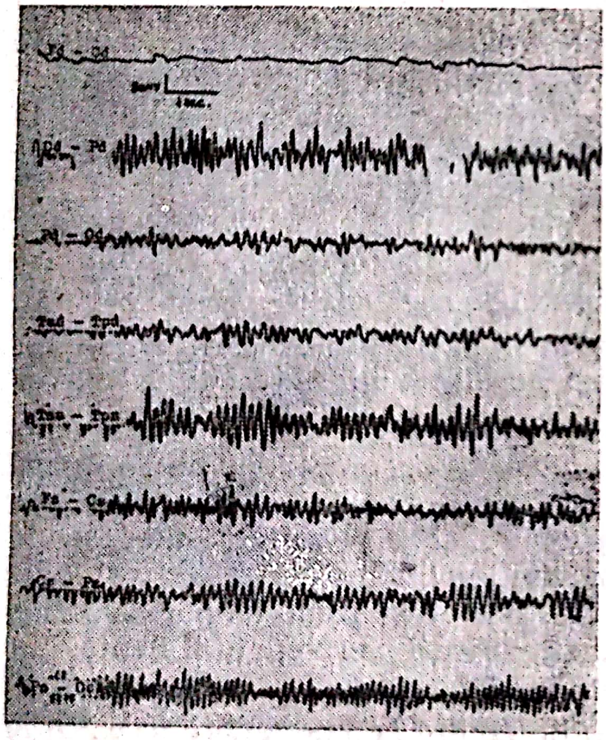


*Fig. 5.1.* Copil în vîrstă de 10 ani. Înregistrare în stare de veghe. Trasee bioelectrice cu ritm alfa bine reprezentat (aspect normal EEG).

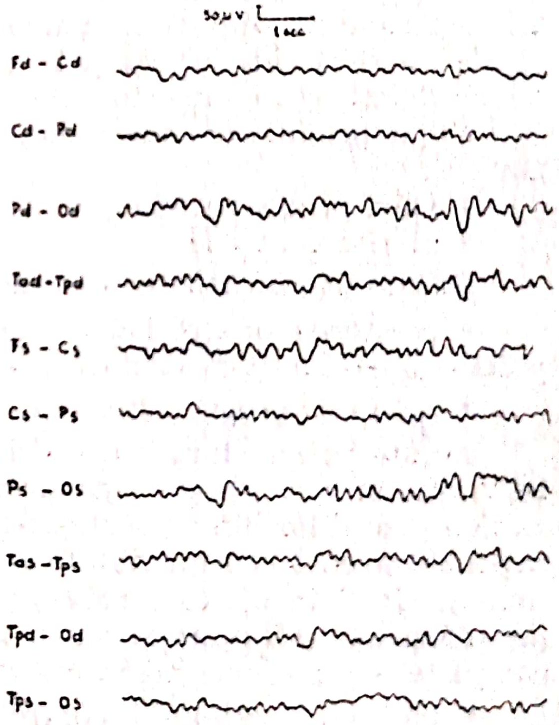


*Fig. 5.2.* Copil în vîrstă de 11 ani. Comă — stadiul I. Prezența de unde theta, frecvente, repartizate difuz.

Electroencefalografic se observă o încetinire a traseului de fond și reactivitate păstrată (fig. 5.1 și 5.2).

*Coma de gradul al II-lea* (coma medie, coma tipică)

Conştienţa este total abolită, stimulii — chiar cei mai puternici — nemaiavînd acte reflex condiţionate motorii sau verbomotorii, ci doar reflexe necondiţionate şi acte comportamentale inferioare, integrate metameric.

Reflexul condiţionat de clipire la ameninţare este abolit, reflexul corneean este, în general, prezent.

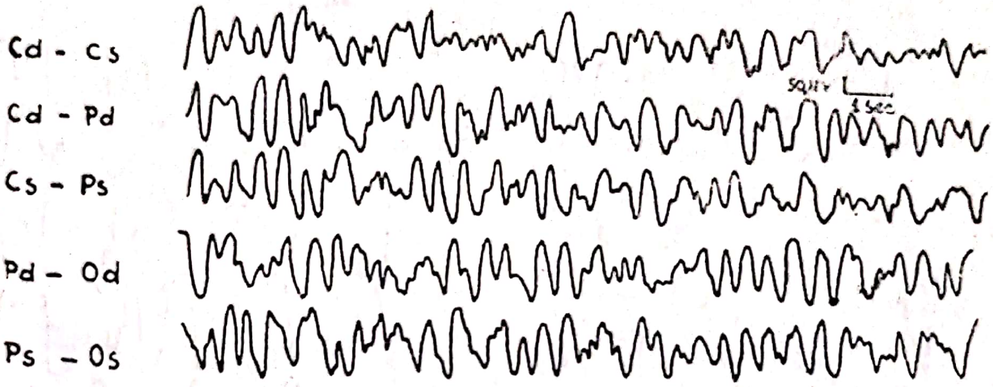


***Fig.* 5.3 Copil în vîrstă de 13 ani. Comă — stadiul II. Bufeuri de unde lente (theta şi delta) ample, difuze.**

Funcţiile vegetative necondiţionate, esenţiale menţinerii vieţii, sînt păstrate (respiraţia, circulaţia, termoreglarea).

Faza reflex necondiţionată a deglutiţiei este păstrată (atingerea buzelor de către alimente nu declanşează mişcarea de apucare, dar odată introduse în cavitatea bucală şi orofaringe se declanşează deglutiţia acestora). La stimulare în teritoriul cutanat segmentar se declanşează micţiune automată.

Electroencefalografic se remarcă predominanţa ritmurilor lente *(delta* şi *theta*), dar traseul se caracterizează prin periodicitate (prezenţa de zone cu ritmuri mai rapide, alternînd cu largi porţiuni de ritmuri lente) şi reactivitatea încă prezentă la diverşi excitanţi (fig. 5.3).

*Coma de gradul al III-lea* (coma profundă, coma carus)

Reactivitatea normală la stimuli este complet abolită; stimularea poate duce doar la apariţia reacţiilor posturale integrate în segmente filogenetic mai vechi ale creierului (reacţia de decorticare, reacţia de decerebrare, vezi *tabloul clinic al stărilor comatoase*).

Reflexul necondiţionat corneean este mult diminuat sau absent, ca şi reflexul fotomotor. Dispare şi faza reflex necondiţionată a deglutiţiei.

Tonusul muscular este mult diminuat, reflexele osteotendinoase se produc greu; controlul micţiunilor este complet abolit.

În acest stadiu apar tulburări vegetative; respiratorii îndeosebi (bronhoplegie, perturbarea activităţii de comandă a centrilor respiratori), circulatorii şi de termoreglare, care pot fi însă reversibile.

Electroencefalografic, traseul corespunzător al acestui stadiu al comei este caracterizat prin prezenţa de unde *delta*, de amplitudine mare, sau aplatisat, ca și prin lipsa reactivității la stimuli, chiar la cei nociceptivi foarte intenși (fig. 5.4 și 5.5).

*Coma depășită* (coma de gradul al IV-lea)

Reprezintă stadiul cel mai profund, caracterizat prin :

- abolirea tuturor reflexelor și prăbușirea tonusului muscular ;
- pupile midriatice, areactive ;

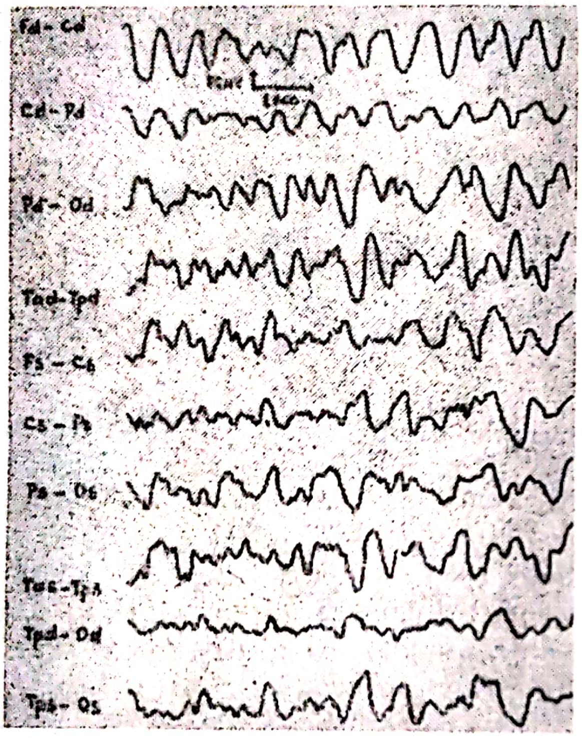


*Fig. 5.4.* Copil în vîrstă de 14 ani. Comă profundă — stadiul III. Prezența de unde delta, ample, difuze ; absența reactivității la stimuli a traseului.

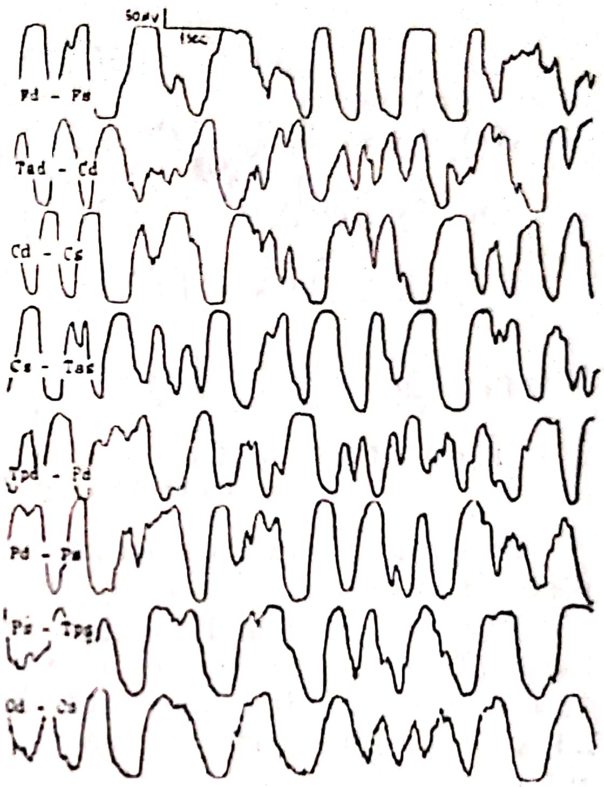


*Fig. 5.5.* Copil în vîrstă de 15 ani. Comă profundă — stadiul III. Disritmie lentă amplă generalizată ; absența reactivității la stimuli a traseului.

- posibilitatea instalării semnelor de eliberare medulară, secundară abolirii controlului mecanismelor neurale superioare (reflexele tonice cervicale, reflexul de alungire încrucișată a membrului inferior) ;
- abolirea funcției de automatism respirator și prăbușirea tensiunii arteriale. Funcția automată cardiacă poate fi menținută numai dacă se asigură ventilația artificială și se susține medicamentos circulația ; exitusul se produce îndată ce se întrerupe ventilația asistată.

Funcția de termoreglare este, de asemenea, prăbușită.

Electroencefalografic se înregistrează un traseu plat (fig. 5.6) și chiar injectarea intravenoasă de substanțe activatoare ale EEG (exemplu : pentetrazolul) nu modifică traseul.

Diferența carotidojugulară a oxihemoglobinei din sîngele circulant este foarte redusă, exprimînd moartea creierului.

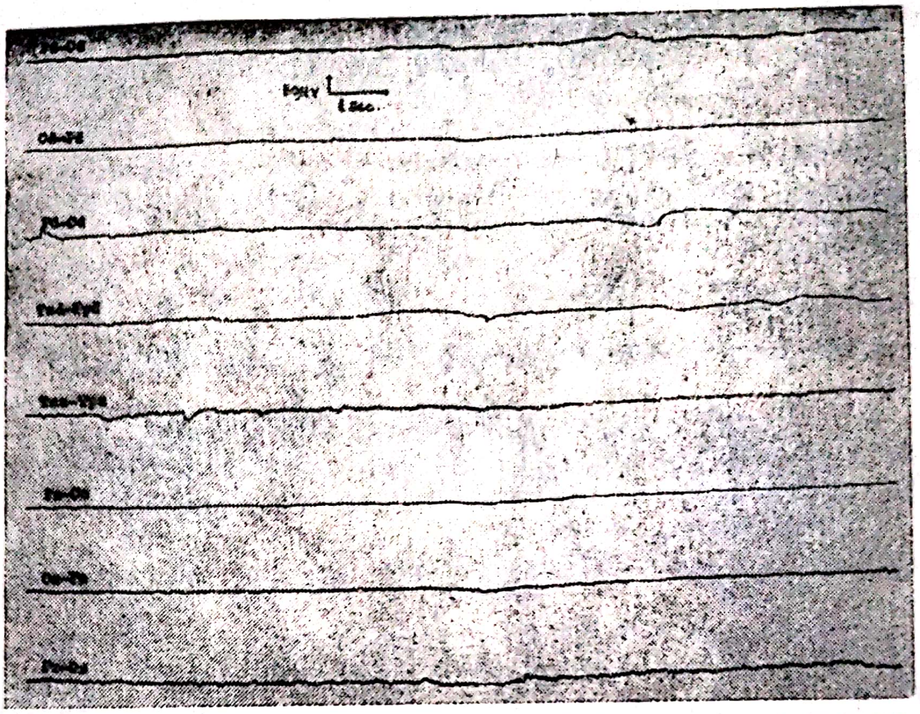


*Fig.* 5.6. Copil în vîrstă de 10 ani. Comă depășită — stadiul IV. Trasee plate (aspect izoelectric).

În ultimul timp s-a descris o variantă de stare comatoasă specifică intoxicațiilor cu deprimante ale SNC, care se manifestă clinic prin semnele comei depășite, cu semne EEG similare, dar care poate fi total reversibilă în urma măsurilor de terapie intensivă : *coma cu siderare vegetativă*.

### 5.1.2.3. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL STĂRILOR COMATOASE

Se face cu :

① • *Somnul fiziologic*. Acesta este expresia unor procese active, desfășurate la nivelul structurilor centrale hipnogene*. Individul poate fi trezit cu ușurință, sub acțiunea stimulilor externi (inclusiv verbomotorii), trecînd în starea de veghe care permite exercitarea normală a proceselor psihice subiective și obiective.

② • *Hipersomnia*. Sub acest nume se cunoaște o stare patologică de somn, de durată și profunzime anormale. Diferențierea față de comă se face prin faptul că bolnavul poate fi trezit ; în stare de trezire se alimentează, își satisface nevoile fiziologice, după care recade în stare de somn.

Este expresia unor leziuni hipotalamice și ale regiunilor periapeductale, de diferite etiologii (vasculare, encefalitice, tumorale).

③ • *Sincopa*. Aceasta reprezintă pierderea de scurtă durată obișnuit brusc instalată, reversibilă, a conștienței însoțită de pierderea tonusului postural și cădere. Pot fi prezente și alte manifestări neurologice : mișcări convulsive, clonii, manifestări vegetative : cianoză, paloare. Pierderea conștienței este precedată, de obicei, de simptome premonitorii ca : greață, senzație de slăbiciune, paloare, hipersudație, salivație excesivă, alterarea vederii, senzație de jenă epigastrică etc.

---

* În timp ce starea de comă este consecința lezării — reversibile sau ireversibile — a structurilor cerebrale care participă la determinarea stării de veghe.

Sincopă se datorește ischemiei cerebrale brusc instalate, produsă prin mecanisme diverse (sincopa vasodepresorie, cauze cardiace, sincopa tusivă, anemia, sindroame de hiperventilație, spasmul hohotului de plîns etc.).

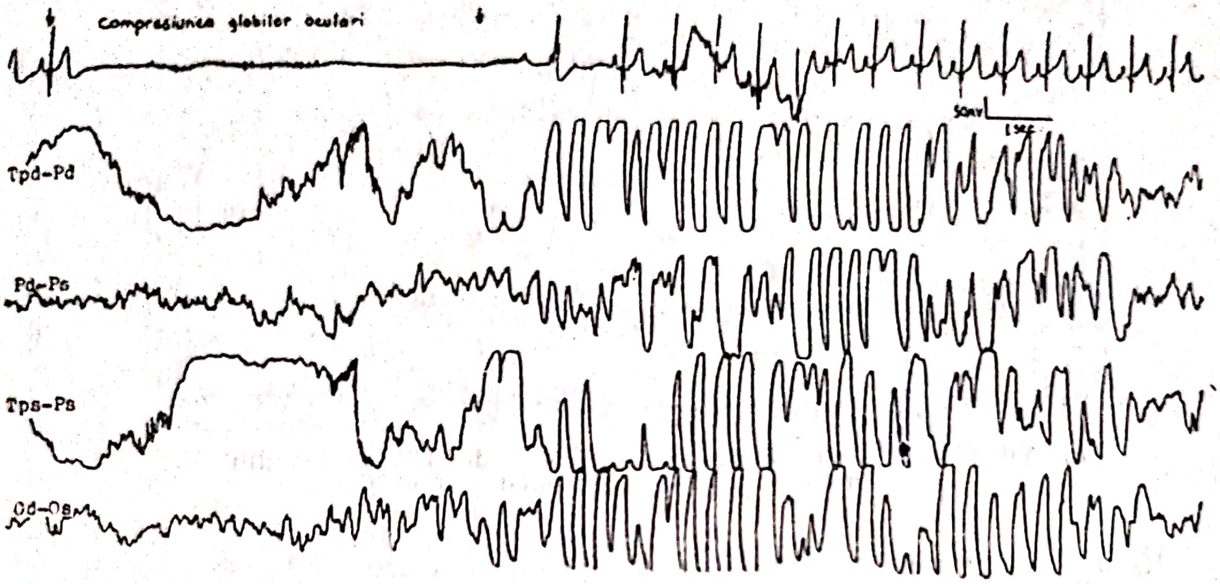


*Fig. 5.7.* Copil în vîrstă de 9 ani. Sincopă simplă. Compresiunea oculară determină un reflex oculocardiac intens, cu oprire cardiacă, urmată de semne de suferință cerebrală anoxică pe traseul bioelectric. În continuare, bufeuri de unde lente urmate de activitate electrică hipovoltată.

Traseele EEG intercritice sînt normale. Aspectele EEG critice sînt foarte rar înregistrate. EEG înregistrată în momentul declanșării reflexului oculocardiac reflectă suferința anoxică a creierului, evoluînd în trei stadii : întărirea ritmului de bază *alfa ;* apariția de unde *theta ;* apariția de unde *delta ;* în cazul producerii unui spasm tonic apare tăcerea electrică (fig. 5.7).

- *Mutismul akinetic.* În această stare patologică, motilitatea și vorbirea spontană sînt abolite. În cursul atacului — declanșat cel mai adesea de emoții negative — se păstrează un grad de conștiență și este posibilă evocarea de mișcări sau de răspunsuri verbale la stimuli verbali.

Anatomopatologic se găsesc leziuni mezencefalice și pontine la nivelul substanței cenușii periapeductale, leziuni diencefalice (hipotalamice, talamice) și ale substanței albe emisferice.

### 5.1.2.4. CLASIFICAREA FIZIOPATOLOGICĂ A STĂRILOR COMATOASE

Factorii patogenici care determină alterarea conștienței sînt :
- afectarea difuză a neuronilor corticali ;
- afectarea predominantă a neuronilor structurilor mezodiencefalice activatoare difuze ascendente (sistemul reticulat activator ascendent).

a) **Afectarea difuză a neuronilor corticali** poate fi produsă de :

■ *aportul insuficient de oxigen la nivel neuronal :*

● *hipoxia hipoxică* (fără deficit de debit circulator)

— insuficienţa ventilatorie acută şi cronică ;

— tulburările de circulaţie pulmonară (perfuzia inadecvată a teritoriilor neventilate) ;

— reducerea severă a transportorului de oxigen din sîngele circulant (anemiile severe : hemolitice, prin deficit de sinteză a hemoglobinei, prin deficit al factorilor de maturaţie eritrocitară, în cadrul insuficienţei medulare) ;

— intoxicaţia cu oxid de carbon (blocarea schimburilor între $HbO_2$ şi ţesuturi) ;

● *hipoxia hemodinamică* (cu deficit circulator cerebral) :

— scăderea debitului cardiac (insuficienţă cardiacă — asistolie acută, insuficienţă cardiacă cronică congestivă decompensată, insuficienţa cardiacă hipodiastolică — tulburări de ritm, pericardita constrictivă) ;

— hipotensiunea arterială severă (şocul hipovolemic, infecţios cardiogen, neurogen) ;

— ocluzia arterelor mari cerebrale (tromboze, embolii) ;

— vasoconstricţie cerebrală (encefalopatia hipertensivă) ;

— hipertensiunea intracraniană (efectul hemodinamic al acesteia) ;

■ *aportul insuficient de glucoză la nivelul neuronilor :* supradozaj insulinic terapeutic, insulinom, insuficienţa sistemului hiperglicemiant : ficat, hipofiză, corticosuprarenale ;

■ *blocarea enzimelor energetice ale neuronilor, cu eliberare insuficientă de energie biologică pentru exercitarea funcţiei neuronale :*

● substanţe toxice (toxice exogene : medicamentoase, alcool, substanţe organice şi anorganice nemedicamentoase), toxice endogene : insuficienţă hepatică, insuficienţă renală acută şi cronică, diabet zaharat) ;

● deficienţe vitaminice : deficit de vitamină $B_1$, de vitamină PP (niacina) ;

● tulburări hidroelectrolitice ;

● cauze infecţioase : encefalite, meningoencefalite ;

● hipertermia, hipotermia ;

■ *epuizarea metabolică a neuronilor* : stările postcritice epileptice ;

■ *traumatisme craniocerebrale* (comoţie cerebrală, contuzie cerebrală, lacerare cerebrală).

b) **Afectarea predominantă a structurilor activatoare ascendente,** poate fi urmarea unor leziuni :

1 ● *circulatorii :* hemoragii sau ocluzii arteriale în teritoriul sistemului vertebrobazilar ;

2 ● *tumorale :* tumori ale trunchiului cerebral ;

3 ● *compresive,* prin angajarea trunchiului cerebral prin foramen occipitale magnum, sau compresiunea acestuia ca urmare a herniei infratentoriale a lobului temporal (fenomene posibile în toate cazurile de hipertensiune intracraniană la sugar şi copil) ;

4 ● *inflamatorii infecţioase :* encefalite de trunchi cerebral (ex. : encefalita letargică) ;

5 ● *traumatice* (traumatisme craniocerebrale).

## 5.2. CLINICA STĂRILOR COMATOASE

### 5.2.1. CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A STĂRILOR COMATOASE

Se disting 4 mari categorii etiologice de stări comatoase ale sugarului și copilului :

1 — Come prin leziuni ale sistemului nervos central

2 — Come metabolice și endocrine (așa-numitele „come toxice endogene“ în clasificările mai vechi)

3 — Come în cadrul intoxicațiilor exogene

4 — Coma postaccesuală.

Fiecare categorie etiologică produce alterarea conștienței prin mecanisme patogenice specifice, care permit extinderea clasificării, încît să cuprindă situațiile patologice care realizează cel mai des stări comatoase în practica pediatrică (vezi tabelul 5.1).

*Tabelul 5.1*

**Clasificare etiologică a stărilor comatoase la copil**
(modificat după Green, 5)

---

1. COME PRIN LEZIUNI ALE SNC
   a) *Traumatice*
   - Comoția cerebrală
   - Contuzia cerebrală (hematoame intracraniene posttraumatice extracerebrale : hematomul extradural, hematomul subdural acut și subacut* ± dilacerare cerebrală cu hematom intracranian posttraumatic intracerebral)
   - Edemul cerebral acut focal sau generalizat posttraumatic
   - Afectarea primară posttraumatică a trunchiului cerebral**

   b) *Prin tulburări ale circulației cerebrale*
   - Sindromul de hipervîscozitate sanguină la nou-născut
   - Hemoragia cerebrală la nou-născut (prin factor traumatic sau agresiune hipoxic-ischemică perinatală)
   - Hemoragia subarahnoidiană prin ruptura unui anevrism arterial intracranian

---

* Hematomul subdural cronic este o consecință tardivă a traumatismului cranian și poate avea și alte etiologii (postinfecțioasă, după meningitele acute bacteriene sau poate fi o complicație a deshidratărilor acute hipertone). Coma este o manifestare tardivă a HSD cronic, acesta diagnosticîndu-se, de obicei, pe baza altor semne : creșterea perimetrului cranian, vărsături cronice cu SDA și/sau denutriție, semne de hipertensiune intracraniană (bombarea fontanelei, hiperextensia cefei). Fundul de ochi are un aspect caracteristic : hemoragii preretiniene.

** Afectarea primară a trunchiului cerebral („primary brain stem injury“) definește — în literatura anglo-saxonă — situația patologică realizată prin interesarea posttraumatică lezională, primitivă, a trunchiului cerebral. Se manifestă prin instalarea unei come profunde, din momentele imediat următoare traumatismului cranian, cu rigiditate de decerebrare, respirație amplă și stertoroasă, dezorganizarea mișcărilor conjugate ale globilor oculari, pupile miotice, frecvent hipertermie. Se diferențiază de leziunile posttraumatice localizate supratentorial, cu ischemie secundară a trunchiului cerebral.

- Tromboza arterelor cerebrale (în cazurile de policitemie însoțind cardiopatiile congenitale cianogene, în hemoglobinoza „S", în purpura trombocitopenică trombotică,
- Ocluzia sinusurilor venoase durale și cerebrale (complicînd, de obicei, sindroamele de deshidratare acută severă sau infecțiile severe cu localizare extracerebrală: tromboza sinusului venos longitudinal, tromboza sinusului cavernos)
- Embolii arteriale cerebrale (în endocardita bacteriană subacută, cardiopatiile congenitale cu shunt D.S, stenoza mitrală cu fibrilație atrială și tromboză atrială, abcese pulmonare sau alte abcese, embolia grăsoasă după fracturi)
- Hemiplegia acută infantilă
- Encefalopatia hipertensivă

c) *În cadrul infecțiilor SNC*
- Meningitele purulente
- Abcesul cerebral
- Encefalitele acute și meningoencefalitele acute
- În stadiile avansate de panencefalită sclerozantă subacută
- Encefalitele demielinizante acute și subacute (postvaccinale)
- Encefalopatia „toxică" (edemul cerebral acut infecțios)

d) *Tumorale*
- Tumori cerebrale primitive
- Metastaze cerebrale pornind de la o tumoră cu localizare primară extracerebrală
- Interesarea leucemică a SNC (mai rar)

e) *Prin obstrucția căilor de drenaj ale LCR*
- Hidrocefalia neglijată

2. COME METABOLICE ȘI ENDOCRINE

a) *Anomaliile metabolismului glucidelor*
- Hipoglicemiile noului născut, sugarului și copilului
- Acidocetoza diabetică
- Coma diabetică hiperosmolară

b) *Anomaliile metabolismului aminoacizilor din ciclul ureei*
- Deficitul de ornitil-carbamil-transferază
- Deficitul de carbamil fosfat-sintetază
- Citrulinemia
- Hiperornitinemia
- Aciduria arginin-succinică

c) *Tulburările metabolismului aminoacizilor cu lanțuri ramificate*
- Boala urinilor cu miros de „sirop de arțar"
- Acidemia isovalerică

d) *Aciduriile organice*
- Encefalomielopatia necrozantă subacută (Leigh)
- Acidemia lactică congenitală
- Acidemia propionică
- Acidemia metilmalonică

e) *Sindromul Reye*

f) *Hipoxia tisulară* (implicînd hipoxie cerebrală)
  - Asfixie, submersie
  - Şocul cardiogen
  - Şocul hipovolemic
  - Şocul infecţios
  - Episoadele de dispnee paroxistică la sugari cu cardiopatii congenitale cianogene
  - Sindromul Adams-Stokes-Morgagni
  - Anemiile severe (acute)

g) *Sindroamele hipercapnie/hipoxie*
  - Obstrucţiile severe ale căilor aeriene intra- şi extrapulmonare (ex. : laringite acute severe, starea de rău astmatic)
  - Pneumopatii acute severe, cu insuficienţă respiratorie acută
  - Insuficienţă respiratorie cronică pneumogenă (ex. : fibroza chistică de pancreas) sau de cauze extrapulmonare (boli neuromusculare, anomalii congenitale ale toracelui, obezitate severă)

h) *Hiponatremia/Hipernatremia*
  (deshidratări acute, sindroame de pierdere de sare secundare, secreţia inadecvată de hormon antidiuretic, deficitele perfuzionale etc.)

i) *Hipocalcemia/Hipercalcemia*
  (tetaniile hipocalcemice, intoxicaţia cu vitamină D, hipercalcemia idiopatică)

j) *Insuficienţa renală acută şi cronică*

k) *Comele hepatice*
  - Coma hipoglicemică din hepatitele acute
  - Insuficienţa hepatică acută
  - Encefalopatia portosistemică
  - Coma hipopotasemică („falsa comă hepatică")
  - Sindromul hiponatremic din cursul unei hepatopatii cronice, cu insuficienţă hepatică

l) *Şocul caloric*

m) *Hipotermia*

n) *Comele endocrine*

3. COME TOXICE EXOGENE*
  - Intoxicaţia cu barbiturice
  - Intoxicaţia cu fenotiazine
  - Intoxicaţia cu alte neuroleptice şi tranchilizante
  - Intoxicaţia cu narcotice
  - Intoxicaţia cu droguri halucinogene
  - Intoxicaţia cu atropină şi alţi alcaloizi midriatici
  - Intoxicaţia cu salicilaţi
  - Intoxicaţia cu alcool etilic
  - Intoxicaţia cu substanţe organo-fosforate
  - Intoxicaţia cu substanţe organo-clorurate
  - Intoxicaţiile cu hidrocarburi volatile
  - Intoxicaţia cu plumb şi alte metale grele
  - Intoxicaţia cu CO

4. COMA POSTACCESUALĂ

---

* Sînt prezentate, selectiv, doar cele mai frecvente intoxicaţii însoţite de comă în practica pediatrică. Un tablou complet etiologic al comelor toxice îl prezentăm în *tabelul 5.7*.

## 5.2.2. ABORDAREA PRACTICĂ A UNEI STĂRI COMATOASE

### 5.2.2.1. ATITUDINEA INIȚIALĂ ÎN FAȚA UNEI STĂRI COMATOASE

În prezența unui sugar sau copil în stare comatoasă, medicul trebuie să obțină în minimum de timp o serie de *informații critice* și să inițieze un *minimum de gesturi de reanimare*, care să permită abordarea etiologică și instituirea terapiei ulterioare, îndeosebi în situațiile „amenințătoare de viață".

a) *Informațiile critice* care trebuie obținute rapid sînt :

① • *Dacă funcția respiratorie este adecvată ?*

Se apreciază activitatea centrilor de comandă ai respirației (frecvența respiratorie și ritmul respirator), libertatea căilor aeriene superioare, prezența semnelor de supraîncărcare traheobronșică, prezența semnelor de insuficiență respiratorie (sindrom de luptă respiratorie, colorația tegumentelor și mucoaselor).

Un semn de deosebită gravitate îl constituie *sindromul asfixic,* manifestat prin bradipnee superficială, neregulată, extremă și încărcare traheobronșică ; biologic îi corespunde hipoxia/hipercapneea.

② • *Dacă funcția circulatorie este adecvată ?*

Se apreciază atît activitatea cardiacă cît și circulația periferică, urmărind auscultatoriu prezența bătăilor cardiace, alura ventriculară, prezența pulsului la arterele mari și caracterele acestuia, frecvența pulsului, temperatura extremităților, timpul de recolorare capilară. Dacă este posibilă monitorizarea cardiacă, ea dă indicații asupra prezenței tulburărilor de ritm majore. Semnele de gravitate din partea aparatului cardiovascular constau în : prezența *bradiaritmiei preagonice*, prezența unei tulburări majore de ritm sau conducere : *aritmie extrasistolică ventriculară, flutter sau fibrilație ventriculară, bloc A—V gradul 3, semnele de șoc.*

③ • *Gradul de profunzime al comei*, apreciat rapid. Se face pe baza luării în considerare a următorilor parametri de examen clinic :

— contactul verbal cu bolnavul ;

— comportamentul și activitatea motorie spontană ;

— reactivitatea la stimuli ;

— tonusul muscular ;

— mărimea și reactivitatea pupilei ;

— reflexele [de clipire la amenințare, cornean, fotomotor, devierea conjugată a globilor oculari („doll's eye reflex") vezi mai jos și reflexul oculovestibular] ;

— prezența semnelor vegetative asociate (respiratorii și cardiovasculare îndeosebi).

Pe baza acestora se poate aprecia rapid gradul de profunzime al comei (vezi tabelul 5.2).

Dacă este posibilă înregistrarea EEG practicată încă în această etapă, ea aduce informații obiective suplimentare pentru precizarea profunzimei comei (vezi, de asemenea, tabelul 5.2).

Semnele de gravitate ce țin de profunzimea comei sînt legate de prezența comei depășite (comă profundă, cu rezoluție musculară, apnee, midriază bilaterală areactivă), anunțînd decesul iminent.

**Aprecierea gradului de**
**(după J. Laugier,**

| *Stadii* | *Contactul verbal cu bolnavul* | *Comportament spontan* | *Reactivitate* | *Tonus muscular* |
|---|---|---|---|---|
| Stadiul I (coma vigilă) | ± | somnolență sau agitație | păstrată | normal |
| Stadiul II (coma medie) | 0 | inerție | vizuală : 0<br>auditivă : ↓<br>nociceptivă : + | variabil |
| Stadiul III (coma profundă, coma carus) | 0 | inerție sau hipotonie | abolită | 0 |
| Stadiul IV (coma depășită ; moarte cerebrală) | 0 | hipotonie | abolită<br>Posibilitatea semnelor | 0 |
| Coma cu siderare vegetativă (reversibilă) | 0 | hipotonie | abolită | 0 |

4 • *Existența semnelor de hipertensiune intracraniană și a semnelor de pericol iminent din partea HIC*

La *sugar,* semnele de gravitate sînt reprezentate de : prezența fontanelei anterioare sub tensiune, bombate, eventual a semnelor de șoc hemoragic asociate (hemoragie intracraniană !), alterarea conștienței de profunzime progresivă, prezența deficitului motor unilateral (sau a rigidității de decerebrare unilaterale) asociate midriazei fixe controlaterale, instalarea tulburărilor de ritm severe (respirație apneustică, respirație ataxică).

La *copilul mare,* semnele de hipertensiune intracraniană se recunosc pe baza tulburărilor respiratorii (respirație Cheyne-Stokes, hiperpneea centrală neurogenă, vezi p. 982), agravarea profunzimei comei, prezența semnului Babinski uni- sau bilateral, a pupilelor dilatate (în special unilateral*, a paraliziei unilaterale de nerv motor ocular comun* (III), asociate posturii de decerebrare instalate controlateral.

În final, pupilele devin dilatate și areactive, se notează pierderea motilității oculare, prezența tulburărilor severe de ritm respirator (respirația apreustică, respirație Biot, respirație ataxică, vezi p. 982) care preced cu puțin timp încetarea activității respiratorii spontane.

---

* Traduc hernia subtentorială a lobului temporal și compresiunea pe trunchiul cerebral, precum și dislocarea nervului cranian III (MOC).

Tabelul 5.2

**profunzime a comelor**
F. Gold, 10)

| *Reflexe* | | | | *Control sfincterian* | *Tulburări vegetative* | *Aspectul EEG* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Clipire la amenințare* | *Cornean* | *Foto-motor* | *ROT* | | | |
| ± | + | + | + | ± | Absente | Încetinirea traseului.<br>Reactivitate păstrată |
| 0 | ± | + | variabil | micțiune automatică | Respiratorii | Unde θ și Δ<br>Periodicitate<br>Reactivitate încă păstrată |
| 0 | 0 | ± | variabil | 0 | Respiratorii (+++)<br>Circulatorii | Unde Δ<br>Reactivitate absentă |
| 0<br>de eliberare medulară secundară | 0 | 0 | 0 | 0 | Respirație spontană abolită | Traseu plat (izoelectric) permanent |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Respirație spontană abolită | Semne electrice tranzitorii |

5 • *Aprecierea lezională completă în caz de traumatism cranian sau politraumatism.*

Se va urmări prezența hematoamelor subcutanate și subaponevrotice, a plăgilor craniene deschise cu liquoree, a fracturilor calotei cu înfundare, a epistaxisului, otoragiei, scurgerii de LCR prin orificiile nazale sau conductul auditiv extern.

Se va aprecia în același timp posibilitatea leziunilor traumatice severe asociate (bucomaxilofaciale, fracturi ale membrelor, fracturi ale coloanei vertebrale — în special cervicale —, fracturile costale ± pneumotorax ± hemotorax traumatic, ruptura unui viscer abdominal, prezența hemoragiilor intra- și retroperitonale).

Tot în momentul bilanțului lezional se face *hemostaza* provizorie a plăgilor epicraniene.

6 • Se investighează anamnestic rapid *dacă există o cauză metabolică sau toxică exogenă curabilă, care să necesite instituirea promptă a tratamentului etiologic.*

7 • Se cer *informații asupra tipului activității convulsivante anterioare, frecvența acesteia și posibila relație cu o stare de rău convulsiv (comă postaccesuală).*

b) *Măsurile de resuscitare imediată* constau în :

- *Asigurarea funcției respiratorii :*

— poziție de securitate (decubit lateral, cu fața semiflectată spre suprafața de sprijin) ;

— aspirarea conținutului gastric ;

— asigurarea libertății căilor aeriene (aspirația secrețiilor, sîngelui din cavitățile nazală, bucală, orofaringe) ;

— aplicarea unei pipe Guedel (pentru a împiedica glosoptoza) ;

— administrarea de oxigen umidificat pe mască, sondă endonazală etc. ;

— dacă este nevoie — și în cazul că este posibil tehnic — intubație și ventilație asistată, traheostomie.

- *Tratamentul șocului :*

— abord venos imediat și de bună calitate, la nivelul a cel puțin două vene sau — în caz extrem — utilizarea căilor de abord excepțional (sinusul venos longitudinal superior, vena jugulară, vena subclavie) ;

— instituirea imediată a unei perfuzii endovenoase de soluții macromoleculare și cristaloizi, în ritm rapid, pentru umplerea patului vascular, monitorizînd presiunea arterială, circulația periferică, diureza.

- *Instituirea măsurilor de tratament etiologic,* ori de cîte ori este posibil (ex. : administrarea de glucoză intravenos în caz de posibilă hipoglicemie, administrarea de antidoturi fiziologice sau chimice în unele come toxice exogene* etc.)

c) *Transportul într-un spital dotat cu posibilități de terapie intensivă* de la locul primei abordări medicale.

Condițiile necesare transportului sînt :

- Cale de abord venos de bună calitate, perfuzie sau transfuzie în caz de șoc, hemoragic.
- Sondă gastrică (posibilitatea instalării vărsăturilor în cursul transportului !)
- Colectarea urinii.
- Dacă este cazul, posibilitatea instituirii unei resuscitări cardiorespiratorii imediate.
- Posibilitatea administrării medicației antiedem cerebral.
- Monitorizarea continuă a funcțiilor vitale ; personal calificat de supraveghere și pentru resuscitare.

### 5.2.2.2. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A STĂRILOR COMATOASE DUPĂ INTERNAREA IN SPITAL

Toate eforturile trebuie făcute pentru stabilirea diagnosticului etiologic. Dificultatea majoră este de a diferenția bolile primare ale S.N.C. însoțite de comă, de bolile sistemice sau intoxicațiile exogene care produc deprimare secundară a S.N.C. Vom prezenta elementele examenului clinic care sînt vitale pentru diagnosticul etiologic :

---

* De exemplu, administrarea atropinei în coma din intoxicația cu substanțe organofosforice.

### 5.2.2.2.1. ANAMNEZA

Va căuta să precizeze :

a) *Ambianța și condițiile în care s-a instalat coma :*

- traumatism craniocerebral sau politraumatism ;
- ingestia — accidentală sau voluntară — de substanțe toxice ;
- tratamentele efectuate de copil (ex. : barbiturice, insulină) sau de cei din anturajul apropiat, medicamentele și toxicele posibile a fi la îndemîna copilului (aspirină, salicilați, barbiturice, fenotiazine, alte neuroleptice și tranchilizante, antidepresoare, insecticide organofosforate și organoclorurate, hidrocarburi volatile, alcool etilic etc.) ;
- modul de încălzire a locuinței (posibilă intoxicație acută cu oxid de carbon).

b) *Modul de instalare a comei și primele simptome :*

- pierderea bruscă a conștienței, în plină sănătate aparentă sugerează ruptura unei malformații arteriovenoase cerebrale, eventual precipitată de un efort ;
- debutul brusc, cu cefalee intensă suboccipitală și frontală, uneori durere cervicală sau dorsală, geamăt, vărsături, comă instalată rapid, superficială, cu agitație, pune problema unei hemoragii cerebromeningiene ;
- prezența delirului, a tulburărilor psihice de tip confuzional, precedînd cu o scurtă durată coma, ridică următoarele posibilități diagnostice :
  - — comă infecțioasă (meningite, encefalite, malarie) ;
  - — comă toxică (alcoolică, intoxicație atropinică, cu fenotiazine, droguri halucinogene) ;
  - — comă metabolică (hepatică, diabetică, uremică) :
- o perioadă febrilă, precedînd cu ore sau zile instalarea comei ridică posibilitatea unei meningite, encefalite, meningococcemii, malarii ;
- o perioadă lungă febrilă, precedînd instalarea comei, este observată în meningita tuberculoasă, abcesul cerebral ;
- prezența vărsăturilor, a diareei și semnelor de deshidratare acută se observă în coma din toxicoze ;
- în cazul unei come instalate după un traumatism craniocerebral, trebuie precizate momentul debutului comei față de traumatism și evoluția ulterioară, putînd exista următoarele situații :
  - ① — traumatism urmat imediat de comă reversibilă, cu ameliorare progresivă = comoție cerebrală, ECA focal sau generalizat posttraumatic ;
  - ② — existența unei scurte perioade comatoase inițial, cu trezire, interval liber și apoi revenirea stării comatoase care se agravează progresiv, ridică problema unei contuzii cerebrale cu hematom subdural acut sau subacut ;
  - ③ — traumatism urmat de comă, cu instalare imediată și agravare progresivă este sugestivă pentru o contuzie cerebrală, cu hematom extradural și/sau dilacerație cerebrală, cu hemoragie cerebrală ;
- convulsiile localizate la instalarea stării comatoase se pot observa în : tumorile cerebrale, abcesul cerebral, tromboza (tromboflebita) sinusurilor venoase intracraniene.

De notat însă că vărsăturile și convulsiile generalizate la debutul unei come are o mică valoare în diagnosticul etiologic, putînd fi întîlnite în comele toxice, infecțioase, metabolice, în hipertensiunea intracraniană etc.

c) *Antecedentele patologice ale bolnavului :*

— neurologice (inclusiv epileptice) ;
— respiratorii ;
— cardiace ;
— hepatice ;
— renale ;
— metabolice (ex. : diabetul zaharat) și endocrine (hiper- sau hipotiroidism, insuficiență hipofizară, insuficiență suprarenală etc.).

### 5.2.2.2.2. EXAMENUL CLINIC GENERAL

Furnizează următoarele categorii de informații utile în diagnosticul etiologic :

a) *Temperatura corporală*

- Hipertermia este întîlnită în comele de etiologie infecțioasă, în șocul caloric, în hemoragiile intracraniene și în coma postaccesuală.
- Hipotermia se notează mai frecvent — cu excepția comelor profunde de orice etiologie — în următoarele situații :

— comele toxice (barbiturice, alcool etilic) ;
— comele în cursul unor stări grave de șoc (prin deshidratare extracelulară, hemoragii, șoc cardiogen etc.) ;
— unele come endocrine (mixedem, insuficiență suprarenaliană acută, coma hipofizară).

b) *Culoarea tegumentelor și aspectul acestora :*

- Faciesul vultuos se întîlnește mai frecvent în comele infecțioase febrile, în coma etilică, în coma din intoxicație atropinică.
- Culoarea rozată sau roz-cireșie a tegumentelor ridică suspiciunea unei intoxicații oxicarbonate.
- Hiperpigmentarea tegumentelor și mucoaselor este un argument în favoarea insuficienței suprarenaliene cronice (boala Addison).
- Paloarea marcată a tegumentelor și mucoaselor este semn de anemie acută iar coma poate fi expresia hipoxiei marcate cerebrale.
- Aspectul uscat al tegumentelor, cu reducerea elasticității (pliu cutanat leneș) ridică problema unei toxicoze de exsicație, a comei diabetice, a comei din insolații și șoc caloric.
- Tegumente umede, hipertranspirate se întîlnesc în coma hipoglicemică și intoxicația cu organofosforice.
- Prezența edemelor periferice este un argument pentru coma uremică.
- Infiltrația mixedematoasă (tegumente palide, infiltrate, împăstarea țesutului subcutanat) se întîlnește în coma mixedematoasă.
- Prezența echimozelor multiple, în special cu localizare epicraniană, ridică problema unui traumatism craniocerebral.
- Herpesul peribucal se întîlnește în unele infecții severe.

• Prezența purpurei și a echimozelor apărute în context febril ridică problema unei septicemii meningococice, a unei endocardite bacteriene acute cu posibilă complicație infecțioasă intracraniană, a tifosului exantematic (rash maculo-hemoragic).

Examenul tegumentelor trebuie să cuprindă inspecția zonelor de elecție pentru injecții subcutanate sau intramusculare (comă hipoglicemică ? comă toxică ?), ca și căutarea urmelor posibile de toxic (la copil acestea sînt cel mai posibil de a fi depistate la nivelul feței, cavității bucale, mîinilor, îmbrăcămintei).

c) *Examenul aparatului respirator*

• *Halena respirației* poate da unele indicații asupra etiologiei stării comatoase :

— halenă etilică în intoxicația alcoolică ;

— halenă de acetonă (miros dulceag, acrișor, de „mere fermentate“) în coma acidocetozică diabetică ;

— halenă amoniacală (foetor urinos) în coma din insuficiența renală ;

— miros de ficat crud, aromatic, în coma din insuficiența hepatică.

• *Tulburările ritmului respirator* furnizează argumente pentru următoarele supoziții etiologice :

— Hiperventilația (tahipneea profundă) poate fi semn de acidoză metabolică (coma acidocetozică diabetică, coma uremică, coma din alte acidoze metabolice ale sugarului și copilului), dar poate fi însoțită și de alcaloză respiratorie (pH actual ↑, Pa $CO_2$ ↓, BE ↑), în cazul stimulării centrului respirator bulbar din intoxicația salicilică, în coma hepatică, în sindromul Reye.

— Bradipneea profundă (±respirație zgomotoasă) se întîlnește, în comele din infecțiile meningocerebrale, în coma postaccesuală, hemoragia meningocerebrală.

— Bradipneea superficială este observată în intoxicația cu barbiturice, cu opiacee, ca și în coma mixedematoasă.

— Respirația Cheyne-Stokes (vezi și mai jos, la semnele neurologice) este mai des întîlnită (fără relație cu profunzimea comei !) în coma uremică, coma din accidentele vasculare cerebrale, tumori cerebrale, intoxicația cu opiacee.

— Hiperpneea asociată cu icter, foetor hepatic și hemoragii este un sindrom întîlnit în coma din insuficiența hepatică.

• Încărcarea traheobronșică — fără a fi un semn patognomonic — se observă în coma prin intoxicație cu organofosforice, chiar din stadiile inițiale.

d) *Examenul aparatului cardiovascular*

• *Ritmul cardiac*

— Tahicardia este mai frecvent întîlnită în comele de etiologie infecțioasă, în coma basedowiană, în ritmurile ectopice asociate cu insuficiență cardiacă hipodiastolică și insuficiența circulatorie cerebrală („tahicardia paroxistică supraventriculară“). Ea poate fi însă și mărturia unei complicații infecțioase în evoluția oricărei come prelungite (ex. focar pulmonar, infecție urinară), după cum poate constitui și un semn de agravare al acesteia.

— Bradicardia (în special în asocierea cu tulburări de ritm respirator și hipertensiune arterială) este un semn de hipertensiune intracraniană.

• *Prezența suflurilor la examenul cordului* ridică problema unei posibile embolii cerebrale.

• *Absența pulsului la nivelul unor artere periferice* este un semn de *sindrom ocluziv arterial,* în posibilă relație etiologică cu coma în următoarele situații :

— absența pulsului la radială, asociată cu hemiplegie controlaterală (ocluzia trunchiului brahiocefalic drept sau ocluzia la originea aortică a carotidei și subclaviei stîngi) ;

— absența pulsului la temporala superficială asociată cu hemiplegie controlaterală (ocluzia arterei carotide comune).

• *Tensiunea arterială*

— Hipertensiunea arterială este întîlnită în encefalopatia hipertensivă, în comele uremice, dar poate fi și semn de hipertensiune intracraniană (în asocierea cu bradicardie și tulburări ale ritmului respirator).

— Hipertensiunea arterială asociată cu tahicardie, roșeața tegumentelor și hipersudație traduce hipercapnia (comele hipercapnice din insuficența respiratorie, dar consecința încărcării traheobronșice ca o complicație însăși a unei come profunde).

— Hipertensiunea arterială ridică următoarele supoziții etiologice :

α) coma din infecții severe (septicemii cu germeni Gram negativi, meningococcemie) ;

β) come toxice (intoxicația alcoolică, intoxicația barbiturică) ;

γ) coma diabetică ;

δ) coma din toxicoza de exsicație ;

ε) coma din șocul cardiogen ;

ζ) coma din insuficiența suprarenaliană și coma mixedematoasă.

În toate aceste situații, hipotensiunea arterială se însoțește de semne de insuficiență circulatorie periferică.

Șocul, în cazul unei stări comatoase, la un copil politraumatizat, cu semne de anemie acută posthemoragică, ridică următoarele probleme de diagnostic etiologic :

α) hematom intracranian sau cefalhematom (la sugar) ;

β) hematom hepatic (ruptură hepatică) ;

γ) hematom splenic ± inundație peritoneală ;

δ) hemoragie retroperitoneală

e) *Examenul aparatului digestiv*

• *Semne de mușcătură a limbii sau a mucoasei jugale* pun problema unor convulsii recente și a unei posibile stări comatoase postaccesuale.

• *Vărsăturile* (deși semn nespecific !) sînt întîlnite mai frecvent în comele toxice, comele din infecțiile meningocerebrale, comele metabolice. În asocierea cu diaree și semne de deshidratare extracelulară și colaps anhidremic, ele pun problema comei din toxicoza de exsicație.

• *Hepatomegalia* poate fi un semn de insuficiență hepatică (comă hepatică).

- *Splenomegalia* se întîlnește în coma malarică, coma hepatică, coma din bolile de sistem (leucemia acută cu interesare a SNC).

f) *Examenul aparatului urinar*

- *Asocierea oligo-anurie, edeme, hematurie, hipertensiune arterială* ridică problema unei come uremice.

### 5.2.2.2.3. EXAMENUL NEUROLOGIC

În orice stare comatoasă trebuie să practicăm un examen neurologic cît mai complet și mai rapid.

Examenul trebuie să se adreseze în principal următorilor parametri neurologici.

- ■ Postura predominantă (postura globală, poziția extremității cefalice, poziția spontană a globilor oculari).
- ■ Tonusul muscular.
- ■ Motilitatea spontană.
- ■ Răspunsul la stimuli :
  - verbali (verbomotori) : reacția de trezire la stimuli verbali puternici, răspuns la întrebări, capacitatea de a executa ordine simple (de testat în stările precomatoase și în coma superficială) ;
  - nociceptivi (presiune supraorbitară, presiune antetragiană, presiune asupra sternului, ciupire sau înțepare ușoară pe părțile interne ale brațelor, coapselor).

Răspunsul este considerat *adaptat* în caz că se manifestă prin trezire, răspuns verbomotor, executarea ordinelor simple, reacții coordonate de îndepărtare a sistemului nociceptiv și *neadaptat* în cazul absenței sau manifestarea la stimulare a posturilor de decorticare sau de decerebrare.

- ■ Respirația (frecvența respiratorie, ritmul respirator, profunzimea)
- ■ Motilitatea și reflexele oculare.
  - Mișcările oculare
    - — spontane,
    - — reflexe (reflexul oculocefalogir, reflexul vestibuloocular).
  - Reflexul de clipire la amenințare (se testează în stările precomatoase și în stadiul I al comei).
  - Reflexul cornean (apreciat numai prin instilare de ser fiziologic, steril, călduț sau de colir !).
- ■ Pupilele
  - Mărimea
  - Reflexul fotomotor
- ■ Prezența tulburărilor neurovegetative (vezi mai jos).
  - Respiratorii
    - — anomalii de comandă nervoasă ;
    - — anomalii de permeabilitate a căilor aeriene
  - Tulburări circulatorii
    - — frecvența cardiacă, ritm cardiac
    - — tensiunea arterială
    - — circulația periferică.

Examenul neurologic furnizează 3 categorii de semne neurologice :

1) Semne neurologice de gravitate (ex. : semnele de hipertensiune intracraniană cu angajare).

2. Semne de localizare (de lateralizare, de focalizare) care sînt prezente în comele prin leziuni ale S.N.C.

3. Semne difuze. Acestea pot fi prezente în comele de diverse etiologii și dau relații privind profunzimea comei, etajul S.N.C. care este interesat (organic sau funcțional) în cursul stării comatoase (valoare localizatoare indirectă).

1. *Semnele neurologice de gravitate*. Au fost discutate și interpretate anterior (vezi abordarea inițială a stării comatoase).

2. *Semnele neurologice de localizare*

**Hemiplegia.**

Prezența deficitelor motorii focale poate fi apreciată chiar în cursul stărilor comatoase prin prezența următoarelor elemente :

— poziția extremității paretice (rotație externă) ;

— păstrarea de către extremitățile interesate a unor poziții incomode ;

— reacția motorie la stimulare (*gasp reflex*, reacția de retragere la stimulare nociceptivă) este redusă sau absentă ;

— hipotonia extremității de partea lezată (după ridicare, extremitatea paretică cade prima înapoi pe planul patului) ;

— prezența — deseori asociată — a unei paralizii faciale unilaterale de aceeași parte.

Ea este expresia leziunii neuronilor motori centrali și căii motorii centrale din emisferul de partea opusă și se poate întîlni în stările comatoase produse prin :

- traumatism craniocerebral ± hemoragia intracerebrală ± dilacerație cerebrală ;
- hemoragie cerebromeningee ;
- meningită tuberculoasă ;
- abces cerebral ;
- tumoră cerebrală ;
- ruptura unei malformații vasculare (anevrism intracranian și malformație arteriovenoasă cerebrală).

**Semn Babinski unilateral.**

El traduce o leziune corticală (de neuron motor central). Are valoare de localizare în stările comatoase doar dacă e persistent și asociat cu alte semne de focalizare centrală.

**Midriaza unilaterală.**

Este expresia paraliziei nervului motor ocular comun (perechea a 3-a, MOC) și este asociată uneori cu hemiplegie sau postură de decerebrare controlaterală. Este un semn de angajare subtentorială a lobului temporal de aceeași parte.

**Deviere unilaterală a globului ocular inferior și lateral.**

Este asociată, de obicei, cu midriază și abolirea reflexului fotomotor de aceeași parte. Este semn de paralizie a MOC prin hernia subtentorială a lobului temporal de aceeași parte.

**Reflexul fotomotor abolit unilateral.**

— asociat cu midriază și devierea globului ocular de aceeași parte, inferior și lateral, este semn de paralizie de nerv cranian 3 (vezi mai sus) ;

— asociat cu midriază de aceeași parte, fără devierea globului, este semn de leziune traumatică a globului ocular în traumatismele craniocerebrale însoțite de comă.

**Paralizia de nerv motor ocular extern (MOE, n.VI).**

Globul ocular este îndreptat spre unghiul intern al orbitei, prin paralizia mușchiului drept extern. Mișcarea de lateralitate este limitată.

Este considerat tot semn de hipertensiune intracraniană, cu tendință de hernie subtentorială, dar de o gravitate mai mică decît paralizia MOC.

**Paralizia unilaterală a nervului facial (VII) de tip central.**

Interesează un singur ram. Cînd este interesat ramul inferior se poate depista în cursul unei stări comatoase prin umflare unilaterală a obrajilor în cursul respirației, devierea comisurii bucale de partea sănătoasă, absența devierii comisurii de partea lezată la grimasa obținută prin stimularea dureroasă.

Traduce o leziune de neuron motor central (afectarea căii piramidale fiind asociată frecvent de hemiplegie ipsilaterală).

**Abolirea unilaterală a reflexului cornean.**

Este semn de leziune protuberanțială.

**Absența unilaterală a mișcării globului ocular la manevra „capului de păpușă"[*] sau la stimularea calorică vestibulară.**

La manevra „capului de păpușă" extremitatea cefalică este rotită brusc într-o parte și în cealaltă. Globii oculari se deplasează conjugat — de partea opusă rotației craniului în mod normal.

La excitarea labirintică (irigarea conductului auditiv extern cu apă rece) se observă în mod normal nistagmus cu secusa rapidă de partea opusă și durata de 45—100 secunde.

Absența unilaterală a participării globului ocular la aceste devieri conjugate traduce paralizia nervilor oculo-motori.

**Modificările de cîmp vizual — hemianopsia omonimă.**

Se testează, în coma superficală, urmărind răspunsul de clipire la amenințare față de degetele examinatorului, venind din diverse părți ale cîmpului vizual.

Hemianopsia laterală omonimă, în care este interesat cîmpul temporal al unui ochi și cîmpul nazal al celuilalt ochi, este constatată în leziunile radiațiilor optice sau ale cortexului vizual.

Leziunea cerebrală este opusă sediului tulburării cîmpului vizual.

O tulburare a cadranului superior omonim indică o leziune a substanței albe a lobului temporal, prin care fibrele radiațiilor optice din porțiunea inferioară a retinei trece către cortexul vizual.

Hemianopsia bitemporală traduce o leziune a chiasmei optice, cel mai frecvent la copiii cu un craniofaringiom.

**Devierea conjugată a globilor oculari**

— spre partea hemiplegică traduce leziune corticală severă, unilaterală, în emisferul opus ;

— de partea opusă (sindrom altern) hemiplegiei, este semn de leziune pontină ;

— de partea care hemiconvulsionează traduce un focar iritativ cortical în emisferul opus.

**Crize convulsive parițale (focale) și unilaterale.**

Traduc, de obicei, o leziune localizată la structura cerebrală care descarcă epileptic sau o leziune situată în emisferul opus localizării hemiconvulsiilor.

---

[*] *„Doll's head manouver"* testează reflexele oculocefalogire.

Trebuie subliniat că valoarea localizatoare nu trebuie privită în mod absolut, îndeosebi dacă este vorba de sugar și nou-născut. Valoarea diagnostică crește dacă manifestările convulsivante sînt persistente pe același hemicorp și dacă se însoțesc de devierea conjugată a globilor oculari de partea care convulsionează.

3. *Semne neurologice difuze*

**Semnele de hipertensiune craniană.**

Au fost descrise anterior, cu prilejul discutării abordării inițiale a copilului comatos, ca semne de gravitate.

**Modificări ale posturii corporale**

*Postura de decorticare* (membrul superior este flectat pe torace, mîna este siuată în flexie, membrele inferioare sînt în extensie și adducție), traduce leziuni corticale severe, la nivelul substanței albe emisferice, talamus, capsula internă.

*Postura „diagonală“* (flexie și extensie „în diagonală“ a membrelor superioare și inferioare) este semnul unor leziuni supratentoriale severe.

*Postura de decerebrare* (mandibula încleștată, gîtul în hiperextensie rigidă, extensie rigidă și pronație a membrelor superioare și inferioare) este expresia lezării trunchiului cerebral prin diferite mecanisme :

— compresiunea diencefalului și mezencefalului de către lobul temporal herniat subtentorial ;

— hipoglicemie, hipoxie ;

— hemoragie, infarct în porțiunea superioară a punții.

*Abolirea posturii și mișcărilor* traduce întreruperea tracturilor corticospinale bilaterale și leziuni pontine și bulbare interesînd substanța reticulată facilitatoare.

**Tulburările de ritm respirator.**

*Respirația Cheyne-Stokes*. Este caracterizată prin prezența de momente de polipnee de amplitudine variabilă — inițial crescîndă, apoi descrescîndă — separate prin perioade de apnee. Este expresia izolării centrilor respiratori mezencefalici față de cortex : sensibilitatea acestora față de $CO_2$ este crescută, ceea ce explică polipneea ; scăderea secundară a presiunii $CO_2$ arterial explică amplitudinea ulterior scăzîndă a respirațiilor și perioadele de apnee temporară intercalate.

*Hiperpneea centrală neurogenică*. Frecvența respiratorie este crescută (pînă la 100 respirații/minut), cu amplitudine crescută și ritm regulat. Se însoțește de alcaloză respiratorie. Oxigenoterapia nu modifică polipneea (ceea ce o diferențiază de polipneea din afecțiunile bronhopulmonare). Se datorește unor leziuni situate în mezencefal și în porțiunea superioară a punții. Mecanismele reflexe de control respirator din trunchiul cerebral inferior sînt eliberate secundar, ceea ce face ca pragul de activare respiratorie să fie scăzut.

*Respirația apneustică* (pauze de 2—3 secunde după o inspirație profundă).

*Respirația Biot* (3—4 respirații de aceeași amplitudine, sacadate, separate printr-o pauză și reluarea respirației cu aspectul anterior descris).

*„Respirația alternans“* (cîteva mișcări respiratorii sînt suprimate din timp în timp). Este semnul leziunilor interesînd porțiunea inferioară a punții.

*Respiraţia ataxică* caracterizată prin ritm respirator haotic (întrerupt, neregulat, respiraţiile variind în frecvenţă şi profunzime de la un ciclu la altul) traduce leziuni bulbare. Este, deseori, preludiul încetării complete a respiraţiei.

**Midriaza bilaterală**

- *reactivă* se întîlneşte în coma postaccesuală ;
- *hipo- sau areactivă* se întîlneşte în intoxicaţia cu atropină şi derivate ale acesteia, în intoxicaţia cu cocaină, cu ezerină, cu imipramină, HIN, dar şi în botulism, difterie, tireotoxicoză ;
- *fixă*, cu durată de peste 5 minute, este semn de leziune ireversibilă a trunchiului cerebral (comă depăşită).

**Mioza bilaterală**

- *hipo- sau areactivă* se întîlneşte în intoxicaţia cu organofosforice, intoxicaţia cu opiacee, în comele barbiturică şi uremică ;
- *fixă*, este semn de leziune pontină.

**Reflexul corneean abolit bilateral.**

Se întîlneşte în comele profunde sau — fără relaţie cu profunzimea comei — în leziunile trunchiului cerebral.

**Rotaţia internă şi inferioară a globilor oculari.**

Este semn de leziuni talamice şi ale mezencefalului superior (s.Parinaud).

**Mişcări bruşte de coborîre ale globilor oculari, cu revenire lentă, survenind în salve, 2—3/min.**

Se întîlneşte în leziuni ale tegmentului mezencefalic şi ale porţiunii inferioare a punţii. Rolul paraliziilor oculare în determinarea sediului leziunilor cerebrale este înfăţişat în tabelul 5.3.

*Tabelul 5.3*

**Rolul paraliziilor oculare în determinarea sediului leziunilor cerebrale**

— Paraliziile oculare + semne meningiene : leziune meningiană (hemoragie subarahnoidiană, meningite)
— Paralizie oculară + hemiplegie de aceeaşi parte : leziune situată în emisferul opus
— Sindrom Parinaud (vezi textul) : leziuni în talamus şi mezencefal
— Hemiplegie alternă : leziuni în trunchiul cerebral
— Abolirea reflexului oculo-cefalogir şi vestibulo-ocular : leziuni în trunchiul cerebral

**Redoare de ceafă.**

Asociată sau nu altor semne meningiene poate fi întîlnită în :

— meningite ;
— hemoragii subarahnoidiene ;
— hernierea amgidalelor cerebeloase prin marea gaură occipitală (în acest caz, de obicei celelalte semne meningiene sînt absente !).

**Alterarea reflexelor localizate în trunchiul cerebral inferior.**

Este vorba de reflexul de tuse, faza reflex necondiţionată a deglutiţiei, respiraţia spontană. Alterarea lor traduce leziuni sau inhibiţia severă a SNC, extinsă pînă la nivelul trunchiului cerebral inferior, aşa cum se întîlneşte în :

— stadiile profunde ale comelor metabolice ;
— stadiile profunde ale comelor toxice ;
— pannecroza hipoxic-ischemică cerebrală.

*Tabelul 5.4*

**Valoarea diagnostică de localizare a semnelor difuze neurologice (13)**

| *Nivelul lezării SNC* | *Nivelul stării de conştienţă* | *Mărimea şi reactivitatea pupilei* | *Reflex oculocefalogir şi oculovesticular* | *Respiraţia* | *Răspunsuri motorii* |
|---|---|---|---|---|---|
| Talamus | letargie, stupor, comă | mică, reactivă | prezente (normale sau diminuate) | Respiraţie Cheyne-Stokes | Postură normală<br>Tonus uşor crescut |
| Mezencefal | comă | dimensiune medie, reflex fotomotor diminuat | absente | Hiperventilaţie centrală neurogenică | Postură de decorticare<br>Tonus muscular mult crescut |
| Punte | comă | mioză areactivă | absente | Eupnee sau respiraţie apneustică, Biot | Postură de decerebrare<br>Flacciditate |
| Bulb | comă profundă | midriază fixă | absente | Respiraţie ataxică; stop respirator | Absenţa reacţiilor posturale<br>Flacciditate |

**Semne vegetative.**

Sînt prezente pe măsură ce gradul de profunzime a comei crește, traducînd lezarea sau inhibiția centrilor vegetativi superiori din diencefal și trunchiul cerebral. Se disting :

■ *Tulburări respiratorii**

- Perturbarea comenzii nervoase (vezi mai sus tulburările ritmului respirator).
- Anomalii de permeabilitate a căilor aeriene :

— obstrucție respiratorie înaltă prin căderea posterioară a limbii (jena respiratorie dispare prin luxația anterioară a mandibulei !) ;

— încărcarea faringiană (respirație zgomotoasă, absența ralurilor bronhopulmonare, zgomote transmise) ;

— încărcarea traheobronșică (zgomot de drapel, crepitații orale, dispnee inspiratorie, expiratorie sau mixtă, prezența auscultatorie a ralurilor traheobronșice).

■ *Tulburări circulatorii***

- Modificări ale frecvenței și ritmului cardiac (disritmii, bradicardie, tahicardie, aritmie).
- Modificări ale tensiunii arteriale (hipo- sau hipertensiunea arterială).
- Tulburarea circulației periferice ; caracteristic este *„colapsul de relaxare"*. În coma profundă sau în coma cu siderare vegetativă se realizează un dezechilibru între conținător (patul vascular) și conținut (sîngele circulant) prin prăbușirea tonusului arteriolelor și al „venulelor de capacitanță" (musculare și splanhnice), conducînd la hipoperfuzie tisulară și hipoxie tisulară.

Valoarea diagnostică localizatorie a semnelor neurologice difuze este prezentată în tabelul 5.4.

### 5.2.2.2.4. EXAMENELE PARACLINICE

Vizează, îndeosebi, precizarea etiologiei stărilor comatoase, dar și efectele metabolice, secundare și complicațiile acestora. În tabelul 5.5 sînt prezentate examenele paraclinice recomandate.

*Tabelul 5.5*

**Examenele paraclinice în stările comatoase**

*Sînge*

— Hemogramă completă
— Frotiu de sînge periferic
— Screening de hemostază
— Grup sanguin, Rh, probe de compatibilitate
— Picătură groasă pentru malarie
— Glicemie

(Screening cu Dextrostix — hipoglicemie : valori $< 0,40$ g/l
(Screening cu Dextrostix — diabet zaharat : valori $> 2$ g/l

— Creatinină

---

* Sînt semne de gravitate : risc asfixic !

** Sînt semne de gravitate : risc de hipoperfuzie și hipoxie cerebrală !

*Tabelul 5.5* (continuare)

- Uree
- Osmolaritate sanguină
- Ionogramă sanguină ($Na^+$, $K^+$, $Cl^-$, $HCO_3^-$)
- Cetonemie
- Studiul echilibrului acidobazic (Astrup)
- Presiunea gazelor sanguine
- Calcemie, Ca ionic
- Spectrofotometrie pentru CO și methemoglobinemie
- Amoniemie
- Lactacidemie
- Hemocultură
- Examene toxicologice
- Examene virusologice
- Proteinemie, electroforeza proteinelor serice
- Teste de disproteinemie
- Transaminaze
- Fosfataze alcaline
- Bilirubinemie
- Timp de protrombină, indice de protrombină
- Probe pentru factorii de coagulare dependenți de ficat (timp Quick, timp parțial de tromboplastină, Normotest)

*Examene de urină*

- Albumină
- pH
- Sediment
- Urobilinogen, pigmenți biliari
- Corpi cetonici
- Glicozurie
- Probe de $FeCl_3$ sau Phenistix pentru intoxicația cu salicilați (culoare violacee)
- Coproporfirine (intoxicație cu plumb)
- Examene toxicologice:
  - calitative
  - cromatografic (pentru identificare și dozare cantitativă)

*Examen fund de ochi*

*Examen LCR*

- în caz de suspiciune de infecție intracraniană sau encefalopatie toxică;
- temporizare în suspiciunea de hemoragie subarahnoidiană;
- contraindicată în hipertensiunea intracraniană)

- Biochimic
- Citologic
- Culturi (pe medii obișnuite, pe medii specifice, pe mediul Löwenstein)

*Examen toxicologic*

în lichid de spălătură gastrică, lichid de vărsătură

*Examene virusologice:*

- Exsudat faringian
- Materii fecale
- Lichid cefalorahidian
- Sînge

*EEG*

| | |
|---|---|
| *Radiografie de craniu*<br>*Eco-encefalografie*<br>*Tomografie computerizată axială*<br>*Scintigrafie cerebrală*<br>*Angiografie cerebrală* | Transportul la radiologie se face cu personal antrenat, care însoțește bolnavul; condiții necesare: ECG portabil, echipament de resuscitare, aspirație, oxigen, ventilație pe mască |

*Radiografie de coloană cervicală*

*Radiografia altor segmente corporale în caz de politraumatisme*

*ECG*

## 5.2.3. DIAGNOSTICUL STĂRILOR COMATOASE

### 5.2.3.1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se pune pe baza criteriilor de definiție enunțate anterior (vezi datele generale).

### 5.2.3.2. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

A fost, de asemenea, înfățișat anterior (vezi datele generale).

### 5.2.3.3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Constituie o parte importantă a atitudinii medicale : doar precizarea etiologiei face posibilă instituirea măsurilor terapeutice specifice.

Practic, în orice stare comatoasă în patologia pediatrică există două situații :

a) *Diagnosticul etiologic este evident* (de ex. în comele apărute după un traumatism cranian, starea comatoasă în cadrul toxicozei de exsicație etc.).

b) *Nu există circumstanțe etiologice certe.*

În această situație, 5 categorii etiologice sînt mai frecvent întîlnite în practica pediatrică :

1. Meningitele și meningoencefalitele (ceea ce subliniază rolul examenului chimic, citologic, bacteriologic și virusologic al LCR).

2. Convulsiile, starea de rău convulsiv (EEG are un aport hotărîtor pentru diagnosticul comei postaccesuale).

3. Intoxicațiile exogene. Îndeosebi la preșcolarul mic (1—4 ani) orice stare comatoasă fără o etiologie certă trebuie suspectată că se datorește unei intoxicații exogene.

Examenele toxicologice — din aspiratul gastric, urină, sînge — sînt obligatorii.

4. Hematomul subdural la sugar (perimetrul cranian, examenul fundului de ochi, examenul prin transiluminare al craniului, puncția subdurală în scop diagnostic și explorator sînt suficiente în condiții obișnuite pentru precizarea diagnosticului).

5. Hipoglicemia (una dintre primele explorări de screening în fața unei stări comatoase este testarea sîngelui cu metode rapide — Dextrostix® — pentru o apreciere cantitativă a glicemiei ; la valori < 0,40 g‰ se ridică suspiciunea hipoglicemiei, care trebuie confirmată prin dozarea glicorahiei).

c) Dacă examenul clinic și examenele de screening indicate anterior nu au reușit precizarea etiologiei stării comatoase, intră în discuție o serie de *cauze mai rare de stare comatoasă la copil :*

- *neurologice,* prin mecanism vascular (hemoragii cerebrale, hematom intracerebral spontan prin ruptură a unor anomalii vasculare) sau tumoral (tumorile cerebrale). Pentru precizare sînt necesare : examenul fundului de ochi, radiografia de craniu, tomografia computerizată axială sau scintigrafia cerebrală, puncția lombară în cazul că hipertensiunea intracraniană nu o contraindică ;

- *metabolice și endocrine :*

a.— diabetul zaharat (examenele de screening fiind glicemia, glicozuria, cetonuria, cetonemia) ;

b.— coma hepatică (explorarea hepatică complexă este indicată) ;

c.— nefropatiile hipertensive (măsurarea diurezei, presiunea arterială, examenul de urină, examenele biochimice sanguine, evidențiind retenția azotată, sînt utile pentru diagnosticul etiologic al stării comatoase) ;

d.— aminoacidopatiile (cromatografia aminoacizilor urinari și sanguini fiind decisive pentru diagnosticul etiologic).

O altă modalitate de abordare diagnostică a stărilor comatoase poate pleca de la prezența sau nu a semnelor neurologice de localizare sau nu a semnelor meningiene ca și prezența sau absența modificărilor citologice în LCR (tabelul 5.6).

*Tabelul 5.6*

**Clasificarea etiologică a stărilor comatoase**
(după R. D. Adams*, 1)

STARE COMATOASĂ

1. Afecțiuni care nu produc semne neurologice de localizare (semne focale sau de lateralizare) sau modificări citologice în LCR
   - A. Comele din intoxicațiile exogene
   - B. Comele metabolice : acidocetoza diabetică, coma uremică, coma hipoglicemică, coma hepatică, hipoxia, criza addisoniană
   - C. Comele din infecțiile severe sistemice : sindromul Waterhouse-Friderichsen, malaria, febra tifoidă etc.
   - D. Șocul de orice etiologie și insuficiența cardiacă severă
   - E. Coma accesuală
   - F. Encefalopatia hipertensivă
   - G. Hipertermia sau hipotermia
   - H. Comoția cerebrală

2. Boli ce produc semne de iritație meningiană și modificări ale LCR (prezența sîngelui sau creșterea numărului de leucocite)
   Obișnuit, fără semne neurologice de localizare
   - A. Hemoragia subarahnoidiană (posttraumatică, ruperea unui anevrism)
   - B. Meningite acute bacteriene
   - C. Unele forme de encefalite virale
   - D. Leucoencefalita acută hemoragică

3. Boli ce produc semne neurologice de localizare ± modificări ale LCR
   - A. Hemoragiile cerebrale
   - B. Ramolismentul cerebral datorat trombozei sau emboliei cerebrale
   - C. Abcesul cerebral
   - D. Hematomul subdural și epidural ; contuzia cerebrală
   - E. Tumorile cerebrale
   - F. Cauze diverse : tromboflebita sinusurilor cerebrale, unele forme de encefalomielită virotică

---

* R. D. Adams : „Coma and related disturbances of conscioussnes", in Harrison's Principles of Internal Medicine" ed. a 9-a International Student Edition, Tokio, 1980, p. 114—121.

## 5.3. MĂSURI TERAPEUTICE ÎN STĂRILE COMATOASE

a) *Obiectivele terapeutice* sînt :

— prezervarea funcţiilor cerebrale ;

— corectarea cauzelor (tratament etiologic) ;

— monitorizarea şi prezervarea funcţiilor organelor vitale pînă la trezirea bolnavului.

b) *Măsuri nespecifice de reanimare*

■ Monitorizarea funcţiilor vitale.

■ Monitorizarea funcţiilor neurologice (fig. 5.8).

■ Prezervarea funcţiilor cerebrale :

• Menţinerea normală a funcţiilor respiratorii (în scopul asigurării unei $PaO_2$ între 100—150 mm Hg, necesară bunei aprovizionări cu oxigen a celulelor nervoase) :

— întreruperea alimentaţiei orale ;

— poziţie de securitate ;

— aspirarea secreţiilor bucofaringiene, regulat, în condiţii de asepsie şi cît mai puţin traumatic ;

— aspirarea secreţiilor gastrice (în caz de risc de vărsătură, pericol de aspiraţie !) ;

— drenaj postural, tapotament toracic ;

— administrare de oxigen ;

— umidificarea aerului şi oxigenului inhalat ;

— la nevoie intubaţie şi ventilaţie asistată (anomalii de comandă nervoasă a respiraţiei, încărcare traheobronşică importantă).

| OBSERVATIA NR. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Data: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | Ora: |
| Ochii deschisi | Spontan | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Ochii închisi datorita edemelor =C |
| | La stimul verbal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | La stimul dureros | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Absent (ochi închis) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cel mai bun raspuns verbal | Orientat | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Tub endotraheal sau traheostomie =T |
| | Confuz | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Incomprehensibil | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Abs. rasp. verbal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cel mai bun raspuns motor | Executa comenzi | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | De obicei se interpreteaza cel mai bun rasp. motor al membrului superior. |
| | Localizeaza durerea | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Ext. la stim. nociceptiv | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Abs. rasp. motorii | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*Fig. 5.8.* Monitorizarea funcţiilor neurologice (după Rose, 1979).

- Asigurarea necesarului energetic minim al celulei nervoase (glicemia trebuie menţinută între 100—150 mg%, prin intermediul unei perfuzii cu soluţie de glucoză 5—10%, care asigură şi acoperirea necesarului hidric* şi electrolitic).
- Stabilizarea presiunii arteriale în limitele normale ale vîrstei (umplerea patului vascular cu plasmă, serumalbumină umană, sînge, înlocuitori de plasmă, după indicaţii. Simpatomimeticele sînt contraindicate în intoxicaţiile cu neuroplegice, cu medicamente triclorate. Funcţia circulatorie se monitorizează şi urmărind diureaza, care trebuie să fie regulată şi să aibă o valoare minimă de 0,5—1 ml/kg/oră).
- Convulsiile se tratează prin administrarea intravenoasă de Diazepam sau de Difenilhidantoină, aceasta avînd avantajul unei sedări mai mici.
- Tratamentul hipertensiunii intracraniene :

— puncţie ventriculară în cazul hidrocefaliei obstructive ;

— puncţie subdurală în caz de hematom subdural cronic la sugar ;

— tratament antiedem cerebral :

α) Manitol** sol. 10—20%, 1—2 g/kg, administrat rapid, intravenos, într-un interval de 20—30′. Efectul este rapid dar nu depăşeşte 4—6 ore.

β) Glicerol, 1 g/kg, administrat la 6 ore pe sondă gastrică.

γ) Furosemid*** 1—2 mg/kg.

δ) Dexametazonă 0,2—0,4 mg/kg i.v. iniţial (efect bun, dar are un timp de latenţă de 3—4 ore !), urmată în doze de 0,1—0,2 mg/kg la fiecare 6 ore i.v. sau i.m. ;

— interzicerea administrării medicamentelor care alterează funcţia SNC, exceptînd anticonvulsivantele (tranchilizante, anxiolitice etc.).

- Prevenirea leziunilor altor organe şi sisteme vitale.

*Aparatul cardiovascular*

— tratamentul şocului ;

— tratamentul disritmiilor cardiace majore.

*Aparatul respirator*

— prevenirea atelectaziilor (schimbarea orară a poziţiei, drenaj postural, tapotament, aspirarea secreţiilor) ;

— prevenirea inhalaţiei conţinutului gastric (vezi mai sus) ;

— contraindicarea oricăror medicamente care deprimă funcţia respiratorie (narcoticele, sedativele), exceptînd anticonvulsivantele ;

— tratamentul situaţiilor patologice asociate (edemul pulmonar acut toxic, inhalarea de corpi străini, traumatismele toraco-pulmonare).

*Aparatul renometabolic*

— menţinerea normală a osmolarităţii plasmei şi electrolitemiei, prin perfuzie endovenoasă adecvată ;

---

* Dat fiind riscul hiponatremiilor prin secreţie inadecvată de ADH, ca şi al edemului cerebral, în absenţa semnelor de deshidratare, nevoile zilnice de lichide vor fi calculate la valorile minime de 1000—2000 ml/m$^2$/24 de ore.

** Este indicat cateterismul vezical pentru prevenirea supradistensiei vezicale.

*** În afara perioadei neonatale : pentru „Encefalopatia hipoxiischemică perinatală" vezi capitolul „Nou-născutul" (vol. V).

— menţinerea adecvată a debitului urinar (vezi mai sus) ;

— menţinerea normală a temperaturii corporale. În caz de hipertermie se indică :

— împachetări hipotermizante (pînă la 39°C) ;

— frecare cu bureţi cu apă rece a tegumentelor (între 39—40°C) ;

— la valori ale temperaturii de peste 40°C, saltele cu apă cu gheaţă, menţinute un timp de pînă la 5 minute, temperatura corporală să coboare pînă la maximum 38°C ; frisoanele vor fi prevenite cu doze mici de Clordelazin ;

— asigurarea nutriţiei (alimentaţiei pe sondă gastrică, alimentaţie enterală cu debit constant, nutriţie parenterală totală ; administrarea a aproximativ 50—80 cal/kg/24 ore şi 1—2 g proteine/kg/24 ore).

● *Prevenirea infecţiilor :*

— analiza urinii zilnic ;

— inspecţia zilnică a sediilor de perfuzie endovenoasă ;

— examene bacteriologice adecvate (uroculturi, hemoculturi, culturi din LCR, din aspiratul traheobronşic) ;

— tratamentul infecţiilor depistate.

■ Măsuri suportive de ordin general

● Prevenirea ulcerelor de debutit (schimbarea frecventă a poziţiei, fricţionarea pielii cu amestec de apă şi alcool, îngrijirea pielii).

● Contenţia şi prevenirea traumatismelor în caz de convulsii.

● Îngrijirea ochilor (picături de ser fiziologic steril călduţ sau metilceluloză instilate în sacul conjunctival la intervale orare).

● Mobilizare pasivă, pentru menţinerea tonusului muscular şi prevenirea retracţiilor musculotendinoase secundare.

c) *Tratamentul etiologic.* Vizează îndepărtarea prin mijloace specifice a cauzelor stării comatoase (infecţia meningocerebrală, intoxicaţiile exogene, comele metabolice etc.).

## 5.4. EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL STĂRILOR COMATOASE

Depind — în mare măsură — de cauză (comele toxice exogene, cele metabolice, în special coma postaccesuală au evoluţie şi prognostic bune, în timp ce stările comatoase secundare leziunilor SNC au evoluţie şi prognostic sever : letalitate mare, procentaj important de sechele neuropsihice şi motorii la supravieţuiri.

O importanţă deosebită pentru evoluţie şi prognostic o are şi promptitudinea şi calitatea tratamentului (diagnostic etiologic rapid, măsuri nespecifice de reanimare de calitate, introducerea în timp util a tratamentului etiologic), ca şi recunoaşterea şi abordarea terapeutică adecvată a complicaţiilor.

## 5.5. COMPLICAȚIILE STĂRILOR COMATOASE

Pot fi astfel sistematizate :

### 5.5.1. COMPLICAȚII IMEDIATE

– ce țin de cauza stării comatoase ;

— secundare perturbării sistemelor vitale în cursul stării comatoase (ex. : insuficiența respiratorie care realizează sindrom asfixic, „colapsul de relaxare“, atelectaziile pulmonare de decubit, infecțiile bronhopulmonare etc.) ;

— ce țin de caracterul inadecvat al tratamentului (ex. : hiponatremia de diluție, prin neadaptarea aporturilor hidrice în secreția inadecvată de ADH, infecțiile bronhopulmonare, urinare, septicemiile de cateter secundare manevrelor terapeutice septice etc.).

### 5.5.2. COMPLICAȚII TARDIVE

— sechele neuropsihice ;

— sechele motorii.

## 5.6. TIPURI ETIOLOGICE DE COMĂ

### 5.6.1. COMELE DE ORIGINE CEREBRALĂ

#### 5.6.1.1. COMELE PRIN ACCIDENTE VASCULARE CEREBRALE

Sînt rare la copil. Etiologic sînt de luat în discuție :

a. *Coma din malformațiile arteriovenoase cerebrale.* Ruptura unui anevrism sau a unei malformații arteriovenoase cerebrale, cu inundație ventriculară se traduce prin debutul brutal, cu ictus. LCR este hemoragic Evoluția este rapid nefavorabilă.

b. *Ramolismentul cerebral din trombozele arterelor carotidiene.*

Pentru diagnostic pledează instalarea progresivă a comei — precedată uneori de semne de deficit tranzitoriu — ca și constatarea unei hemiplegii la examenul clinic. EEG poate arăta anomalii unilaterale (asimetrie interemisferică). LCR este, de obicei, normal. Diagnosticul este sprijinit de scintigrafia cerebrală, tomografia computerizată axială și/sau arteriografia cerebrală.

#### 5.6.1.2. COMELE DIN TRAUMATISMELE CRANIO-CEREBRALE LA COPIL

a) *Comoția cerebrală :*

— pierderea conștienței urmează imediat traumatismului ;

— durata este variabilă, în general scurtă (minute-ore, maximum 24—48 ore) ;

— starea comatoasă este, de obicei, superficială ; la excitanţi verbomotori sau nociceptivi se pot obţine mişcări praxice sau reacţii globale, coordonate, de apărare la durere ;

— pupilele obişnuit sînt egale şi reacţionează normal la lumină ;

— pierderea conştienţei este urmată de amnezie posttraumatică (care se întinde pe un interval mic anterior, în timpul şi puţin după starea comatoasă) ;

— în formele uşoare se poate manifesta cu letargia ± episoade de vărsături ± cecitate tranzitorie.

Chiar dacă starea de conştienţă a revenit rapid, copilul trebuie ţinut sub observaţie competentă în spital, minimum 24—48 ore (posibilitatea instalării unui hematom extradural sau a unui hematom subdural acut, subacut) !

*b) Edemul cerebral acut focal sau generalizat posttraumatic :*

— starea comatoasă se instalează la interval scurt (minute-ore) după traumatism ;

— pot exista semne neurologice de localizare, convulsii focale sau generalizate, hemipareze, semne de hipertensiune intracraniană ;

— revenirea stării de conştienţă se produce în cele mai multe cazuri spontan, în cîteva ore de la instalarea comei.

*c) Contuzia cerebrală ± hematom subdural acut sau subacut ± dilacerare cerebrală cu hematom cerebral*

*Hematomul subdural acut şi subacut :*

— starea copilului este alterată îndată după accident ; pot exista : cefalee, dilataţie pupilară unilaterală, semne neurologice de localizare, tulburări de conştienţă ; semnele, rar întîlnite, sînt reversibile ;

— urmează un interval liber, instalarea stării comatoase producîndu-se după 1—2 zile (hematomul subdural acut) sau săptămîni de la traumatism (hematomul subdural subacut) cu semnele unei formaţiuni înlocuitoare de spaţiu supratentoriale.

*Contuzia cerebrală cu dilacerare cerebrală şi hematom sau hemoragie cerebrală :*

— de obicei există hematom superficial (subcutanat, subaponevrotic), asociat sau nu cu fractură a oaselor calotei craniene ; pot exista epistaxis, otoragie, liquoree nazală sau otică ;

— coma se instalează îndată după traumatism şi se agravează rapid ;

— pupila devine midriatică unilateral de partea leziunii ;

— respiraţia devine rapidă şi stertoroasă ;

— examenul ecoencefalografic depistează o deplasare dinspre emisferul lezat spre cel sănătos a structurilor cerebrale de pe linia mediană.

*d) Hematomul subdural cronic posttraumatic* :*

— semnele clinice survin după un interval îndelungat (luni de zile) de la traumatismul cranian ; adesea acesta a fost uitat de către aparţinători sau importanţa sa a fost socotită minoră ;

---

* HSD cronic se întîlneşte mai frecvent la sugar şi are şi alte etiologii decît cea posttraumatică (după meningite bacteriene şi după deshidratările acute hipertone).

— semnele clinice inițiale sînt nespecifice : sugarul nu crește în greutate, prezintă vărsături, deshidratare, somnolență, uneori crize de cianoză recidivante ;

— pot fi prezente uneori alte semne neurologice precedînd coma : convulsii, fenomene paretice minore la nivelul feței și extremităților ;

— fontanela anterioară bombează și este sub tensiune, perimetrul cranian este crescut ;

— la nivel ocular se constată asimetria pupilară, pierderea devierii conjugate superioare a ochilor („semnul ochilor în apus de soare"*). Examenul fundului de ochi prezintă hemoragii preretiniene (semn valoros pentru diagnostic) ; transiluminarea craniană și puncția subdurală bilaterală în scop explorator sînt esențiale pentru diagnostic ;

— coma este prezentă tardiv, în stadiile preterminale ale hematomului subdural cronic.

e) *Hematomul extradural posttraumatic***.

— se observă o pierdere inițială de conștiență, apoi o perioadă de ameliorare sau un interval lucid, după care revine coma (la interval de minute sau ore), datorată deplasării creierului prin producerea hematomului extradural ;

— se asociază hemipareză spastică controlaterală, semnul Babinski pozitiv controlateral, midriază fixă de partea leziunii, strabism, convulsii, în final postură de decerebrare ;

— frecvent există un hematom în regiunea temporală de partea în care se produce hematomul extradural, iar radiografia de craniu arată o linie de fractură temporală străbătînd impresiunile vasculare ale vaselor meningiene ;

— la sugar și copil se poate însoți de șoc și semne de anemie acută posthemoragică.

f) *Leziunea primară posttraumatică a trunchiului cerebral :*

— coma profundă se instalează în momentul imediat următor traumatismului craniocerebral ;

— se asociază postură de decerebrare, tulburări respiratorii (respirație rapidă și stertoroasă) ;

— pupilele sînt miotice sau midriatice, cu diminuarea marcată sau abolirea reflexului fotomotor, se notează dezorganizarea sau absența mișcărilor conjugate ale globilor oculari (la mișcările de lateralitate ale extremității cefalice — „doll's eye manouver") ;

— frecvent se asociază hipertermie (dereglare a centrilor termoregulatori superiori).

---

* Se întîlnește, mai caracteristic, în hidrocefalie.

** Originea hematomului extradural poate fi arterială (artera meningiană mijlocie sau una din ramurile ei), venoasă (sinusurile durale și venele lor emisare) sau osoasă (venele diploice). Principala sursă a hematoamelor extradurale la copii o constituie artera meningiană mijlocie, în special prin ramura ei posterioară, apoi sursele venoase prin lezarea sinusurilor durale și venelor lor emisare și, în fine, sîngerarea prin surse difuze venoase ale durei mater.

### 5.6.1.3. COMELE DIN AFECŢIUNILE CEREBRALE DE ORIGINE INFECŢIOASĂ

Sînt frecvente la copil.

*a. Coma din encefalite.* Se însoţeşte de sindrom infecţios şi semne de localizare neurologică (semne corticale — convulsii, tulburări de conştienţă —, semne piramidale, extrapiramidale, paralizii de nervi cranieni, semne cerebeloase, semne meningiene ş.a.). Datele pentru completarea diagnosticului sînt furnizate de anamneză, examenul fundului de ochi (edem papilar), examenul LCR (pleiocitoză normală sau moderată şi hiperalbuminorahie moderată), examenele virusologice (serologice şi/sau de identificare a virusului sau antigenelor virale). EEG decelează semne de suferinţă cerebrală difuză şi — uneori —semne de localizare (fig. 5.9).

*b. Coma din meningite.* Este caracterizată prin prezenţa sindromului infecţios şi a semnelor de iritaţie meningiană.

Examenul LCR este hotărîtor pentru diagnostic, starea comatoasă fiind realizată de obicei de meningita tuberculoasă (fig. 5.10) şi meningitele purulente.

*c. Coma din abcesul cerebral.* Tulburările de conştienţă pot fi realizate ① fie de edemul cerebral însoţitor, fie de angajarea temporală ca urmare ② a hipertensiunii intracraniene, fie de ruptura abcesului cerebral în ventriculi.

③

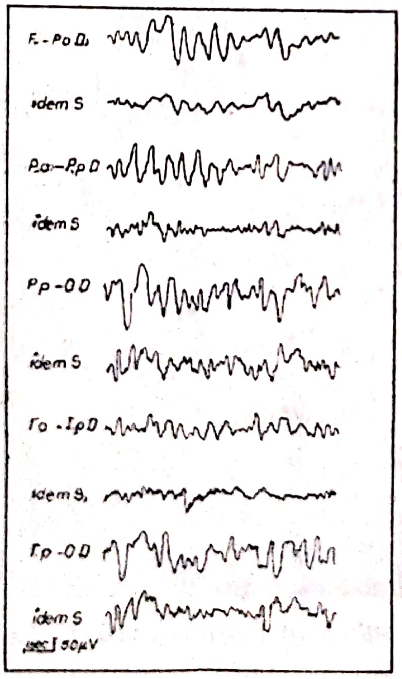


*Fig. 5.9.* Focar electric iritativ parietal drept.

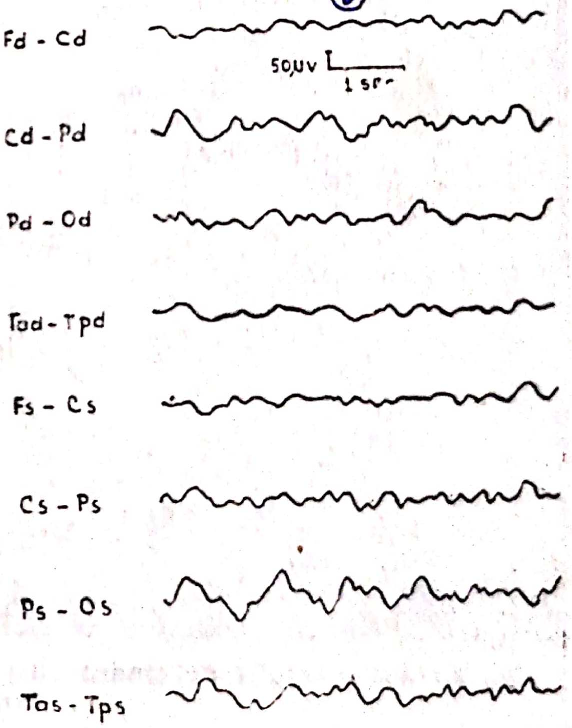


*Fig. 5.10.* Anomalii EEG lente, în banda theta şi delta, difuze, mai ample pe derivaţiile stîngi.

Diagnosticul etiologic este realizat pe baza existenţei unui proces supurativ de vecinătate, a sindromului toxiinfecţios, a semnelor neurologice de localizare (convulsii, deficit motor) şi a explorărilor paraclinice (EEG, scintigrafie cerebrală, ecografie, arteriografie cerebrală sau tomografie computerizată axială).

### 5.6.1.4. COMELE DIN LEZIUNILE EXPANSIVE INTRACRANIENE

Evoluează, de obicei, lent și progresiv, fiind precedate și însoțite de un sindrom de hipertensiune intracraniană (cefalee, vărsături, modificări de comportament, creşterea perimetrului cranian, suturi craniene dehiscente, închiderea întîrziată a fontanelelor, zgomot de oală spartă la percutia craniului, diplopie, ataxie).

Există însă și situații în care coma se instalează și evoluează rapid — în cîteva ore sau zile — cum este cazul tumorilor situate în vecinătatea hipotalamusului și a trunchiului cerebral*.

Datele paraclinice utile pentru diagnostic sînt :

- evidențierea semnelor directe sau indirecte de proces expansiv pe radiografia craniană (impresiuni digitale, dehiscența suturilor, modificări ale șeii turcești) (fig. 5.11) ;

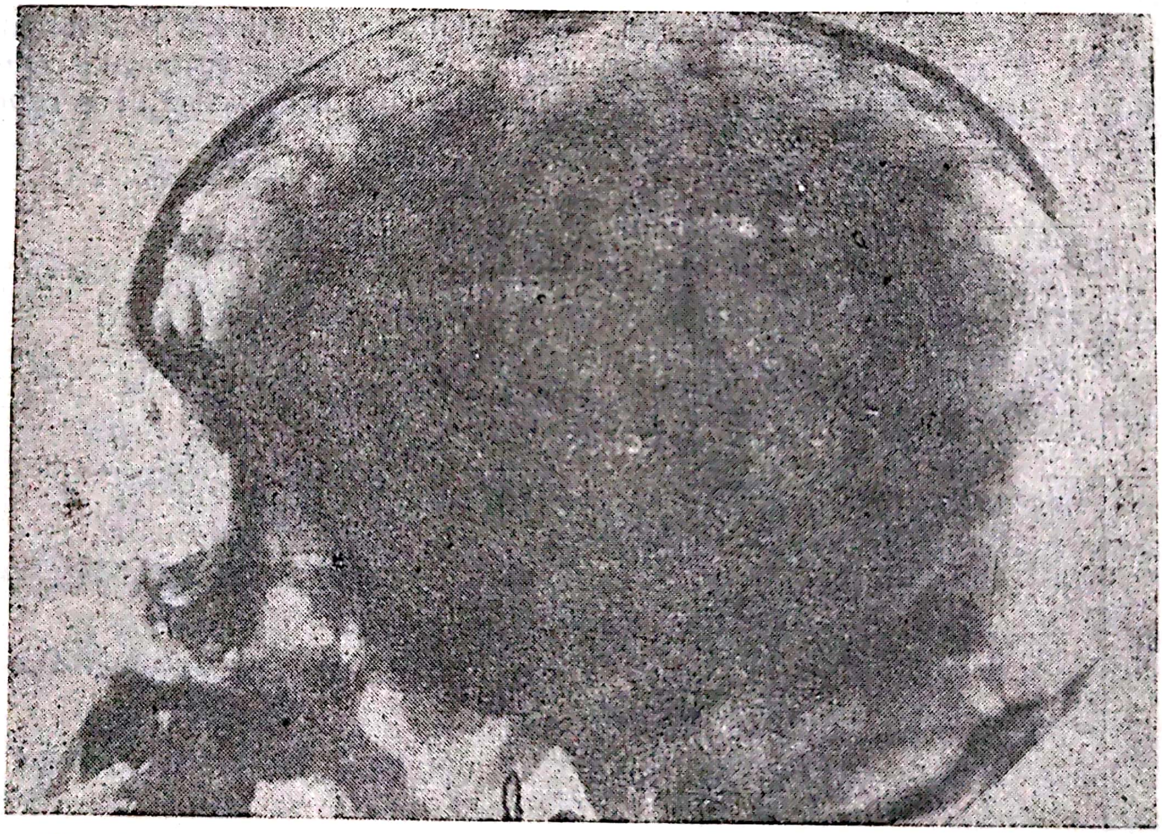


*Fig. 5.11.* Radiografie de craniu. Disjuncția suturilor ; impresiuni digitale difuze.

- evidențierea stazei papilare la examenul fundului de ochi ;
- ecoencefalografia care arată devierea structurilor mediane de partea opusă procesului expansiv ;
- scintigrafia cerebrală, arteriografia cerebrală, tomografia computerizată axială și ventriculografia care evidențiază tumoarea cerebrală.

---

* EEG sînt prezente unde lente, difuze sau — mai rar — localizate.

### 5.6.1.5. COMA EPILEPTICA

În cadrul epilepsiei, stările comatoase se realizează în cursul stării de rău epileptic (starea de rău grand mal de obicei) sau postaccesual (coma postaccesuală).

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic al crizei convulsive, pe anamneză, examenul clinic neurologic și — în special — pe examenul EEG (fig. 5.12).

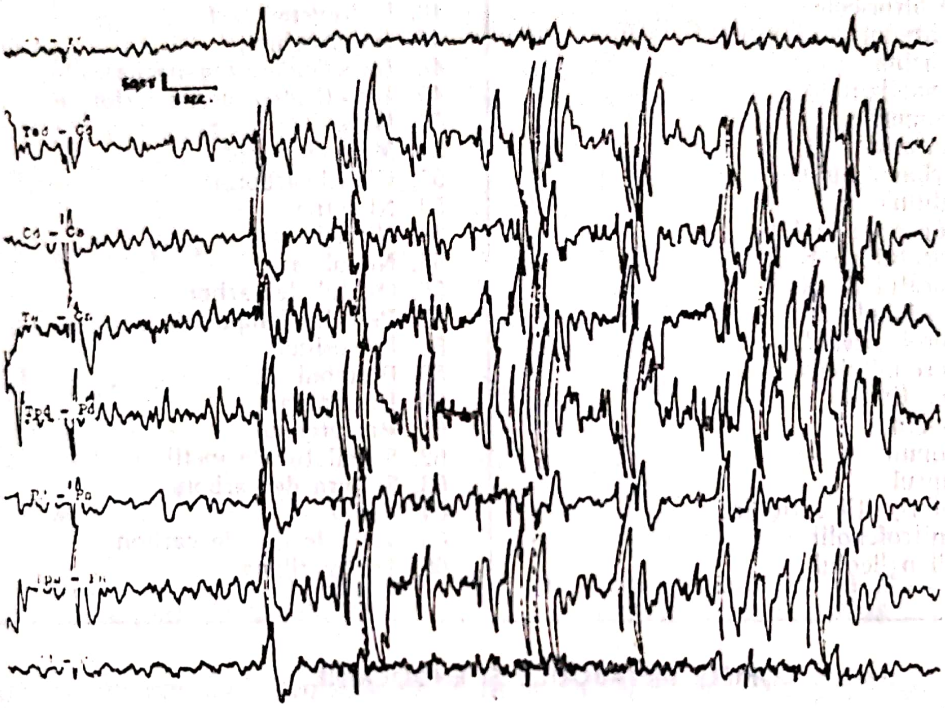


*Fig. 5.12.* Salve bilateral sincrone de vîrfuri și unde ascuțite ample.

Prognosticul stării de rău epileptic este rezervat, în timp ce coma postaccesuală este reversibilă.

## 5.6.2. COMELE DE ORIGINE EXTRACEREBRALĂ

### 5.6.2.1. COMELE DIN INTOXICAȚIILE EXOGENE

În fața oricărei stări comatoase instalate brusc — în plină stare de sănătate aparentă — pediatrul trebuie să ridice suspiciunea unei come toxice exogene. Amănuntele reies din *tabelul 5.7* și *cap. 4.*

*Tabelul 5.7*

**Substanțe care pot produce coma toxică**
(după Gh. Mogoș, 12)

1. Acetilena
2. Acetona
3. Acidul acetilo-salicilic
4. Acidul boric
5. Acidul cianhidric și cianurile
6. Acidul tanic
7. Alchilbenzeni
8. Alcoolul etilic

*Tabelul 5.7.* (continuare)

9. Alcoolul izopropilic
10. Alcoolul metilic
11. Amfetamina
12. Aminofenazona
13. Anilina
14. Antihistaminicele
15. Antimoniul
16. Arsenul
17. Barbituricele
18. Benzenul
19. Benzina
20. Benactizina
21. Bromurile
22. Cantarida
23. Carbamazepina
24. Chinina
25. Ciupercile toxice
26. Cloratul de K
27. Cloratul de Na
28. Clordanul
29. Clorobenzenul
30. Cloronaftalena
31. Clorotiazida
32. Codeina
33. Cromul
34. Cuprul
35. Detergenţii cationici
36. Dinitrofenolii
37. Etilenglicolul
38. Fenacetina
39. Fenilbutazona
40. Fenolul
41. Fenotiazinele
42. Fierul
43. Formaldehida
44. Fosforul
45. Hidrogenul arseniat
46. Hidrogenul fosforat
47. Imipramina
48. Insecticidele organoclorurate
49. Insecticidele organofosforate
50. HIN
51. Meprobamatul
52. Nichel-carbonil
53. Nicotina
54. Nitraţi
55. Nitrobenzol
56. Oxidul de carbon
57. Petrolul lampant
58. Petrosinul
59. Plumbul
60. Rezerpina
61. Romerganul
62. Salicilatul de metil
63. Sulfura de carbon
64. Taliul
65. Tetraclorură de carbon
66. Tricloretilena

### 5.6.2.2. COMELE METABOLICE ŞI ENDOCRINE

a. *Coma hipoglicemică* (vezi cap. 3.2). Encefalopatia hipoglicemică este o cauză relativ rară, dar importantă, de perioade confuzionale episodice, convulsii şi comă la copil. Ea se instalează la valori ale glicemiei sub 30 mg% (sub 20 mg% la nou-născutul prematur).

Dacă o stare de hipoglicemie severă se prelungeşte cca 90 minute, se realizează consumarea depozitelor cerebrale de glucoză şi a depozitelor de glicogen hepatic. Oxidarea în celulele cerebrale se desfăşoară în absenţa substratului preferenţial — glucoza — şi, componentele proteice şi lipidice ale neuronului se consumă, producîndu-se leziuni cerebrale ireversibile.

Cu mult înaintea perioadei de 90 minute se instalează însă coma hipoglicemică profundă.

*Clinic*, tabloul comei hipoglicemice se instalează progresiv, gradat :

1 • simptomele iniţiale ale crizei hipoglicemice, apărute la valori ale glicemiei sub 30 mg%, sînt : agitaţia, nervozitatea, senzaţia de foame imperioasă, roşeaţa feţei („flushing"), transpiratiile, tremurăturile ;

2 • progresiv se instalează confuzia mentală, somnolenţa, alternînd ocazional cu perioade de agitaţie sau hiperactivitate motorie ;

3 • în stadiul următor se instalează coma, cu *grasping*, rigiditate musculară, însoțită eventual de mioclonii sau convulsii. Paralel cu manifestările clinice se notează anomalii electroencefalografice diferențiate în funcție de stadiul comei (fig. 5.13 și fig. 5.14).

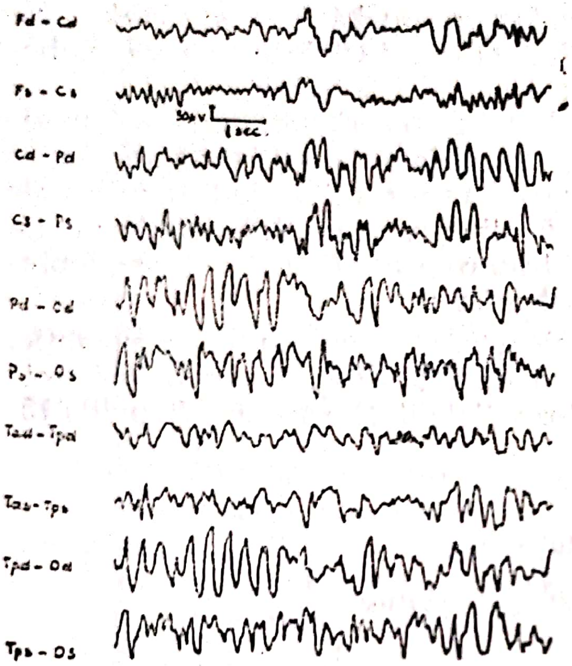


*Fig. 5.13.* Comă hipoglicemică. Stadiul II. Hipersincronie lentă în banda theta.

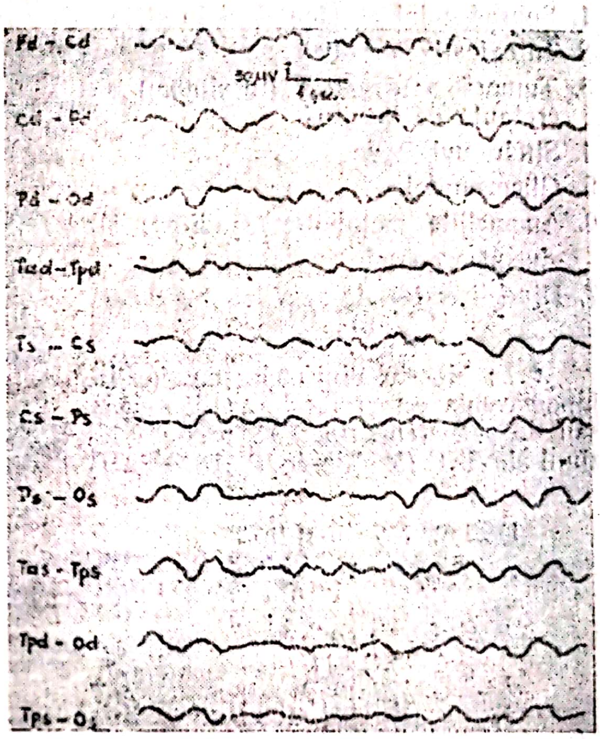


*Fig. 5.14.* Comă hipoglicemică. Stadiul III. Activitate delta difuză.

Dacă se corectează hipoglicemia pînă în acest stadiu prin administrarea de glucoză, starea de conștiență revine la normal, regresînd de obicei în ordine inversă ;

4 • în stadiul cel mai avansat (realizat la valori ale glicemiei persistent sub 10 mg% și denumit de autorii anglo-saxoni „faza medulară a hipoglicemiei") se observă comă profundă, pupile dilatate, paloare, respirație superficială, bradicardie, hipotonie musculară predominînd la extremități. Cortexul cerebral suferă leziuni majore : neuronii corticali degenerează și sînt înlocuiți de proliferarea glială și astrocitară.

Distribuția leziunilor e similară (dar nu identică !) cu aceea din encefalopatia hipoxică. Revenirea la normal este întîrziată (zile-săptămîni) și există un risc marcat de sechele neurologice permanente, asemănătoare cu acelea din encefalopatia hipoxică.

Etiologia comelor hipoglicemice este prezentată în tabelul *5.8* ; pentru amănunte vezi și *cap. 3.2.*

*b. Coma diabetică* (acidocetoza diabetică)

Este frecventă în diabetul zaharat juvenil, uneori inaugurală.

Patogenia este legată de deficitul de insulină și de creșterea concentrației de glucagon.

Cauzele cele mai frecvente ale deficitului insulinic sînt întreruperea aportului de insulină exogenă, stresul fizic, infecțios, chirurgical sau stresul emoțional în cursul terapiei cu insulină.

*Tabelul 5.8*

**Cauzele cele mai frecvente ale comelor hipoglicemice la copil***

1. Supradozajul accidental al insulinei
2. Intoxicația alcoolică
3. Tumoră pancreatică (insulinom) secretantă de insulină
4. Sindromul Reye
5. Glicogenozele
6. Anomaliile metabolice ereditare ale gluconeogenezei
7. Hipoglicemia „idiopatică" neonatală

* În hiperinsulinismele funcționale, hipoglicemia este rareori așa de severă sau de persistentă încît să producă leziuni ale SNC (M. Victor, R. D. Adams)

În primul caz, creșterea concentrației de glucagon este secundară întreruperii aportului exogen de insulină, în următoarele este probabil secundară eliberării în exces de catecolamine.

Două din modificările metabolice secundare perturbării hormonale sînt critice pentru instalarea comei diabetice :

*a*) inducerea gluconeogenezei maxime și împiedicarea utilizării periferice a glucozei, care conduce la hiperglicemie severă, diureză osmotică, sindrom de deshidratare acută (SDA) sever și depleție volemică ;

*b*) activarea procesului cetogenetic, care conduce la acidoză metabolică (acidocetoză diabetică), conform figurii 5.15.

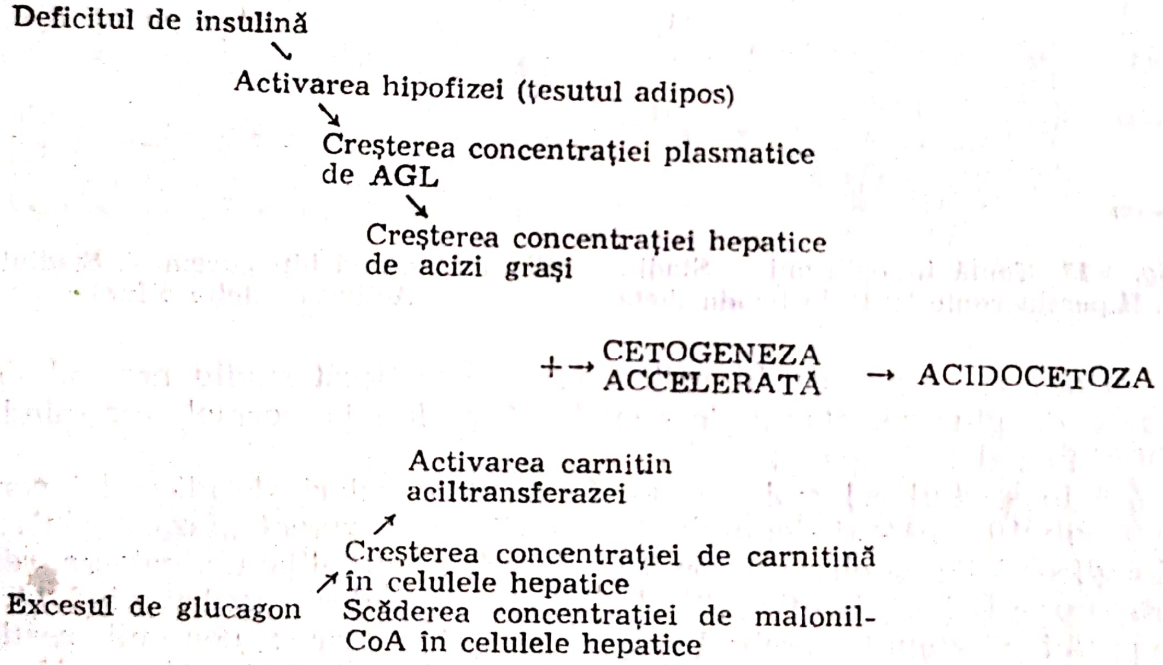

Deficitul de insulină
Activarea hipofizei (țesutul adipos)
Creșterea concentrației plasmatice de AGL
Creșterea concentrației hepatice de acizi grași
+→ CETOGENEZA ACCELERATĂ
→ ACIDOCETOZA
Activarea carnitin aciltransferazei
Creșterea concentrației de carnitină în celulele hepatice
Excesul de glucagon
Scăderea concentrației de malonil-CoA în celulele hepatice

*Fig. 5.15.* Patogenia acidocetozei diabetice (după D. W. Foster).

*Clinic,* debutul se produce cu anorexie, greață, vărsături, poliurie. Pot fi prezente dureri abdominale care mimează un abdomen acut. Progresiv se instalează alterarea conștienței care merge pînă la comă. Obișnuit în stadiul de comă există semne de deshidratare, șoc hipovolemic însoțit uneori de insuficiență renală acută și respirație acidotică (hiperpnee acidotică Kussmaul). Temperatura corporală este normală sau există ușoară hipertermie în coma diabetică neasociată de infecție**.

---

** Hiperleucocitoza marcată a acestor bolnavi este semn de acidocetoză diabetică !

*Biologic*, modificările caracteristice sînt :

- hiperglicemie marcată (peste 400 mg%) ;
- cetonemie, cetonurie ;
- acidoză metabolică cu gaură anionică ;
- hiperosmolaritate plasmatică modestă ;
- $Na^{+}_{s}$ normal sau ușor scăzut, $K^{+}_{s}$ normal sau scăzut (deși există un deficit de $K^+$ de ordinul a 10—12 mEq/kg), $P_s$ crescut (deși depozitele de P sînt scăzute), deficit de magneziu ;
- hiperlipemie ;
- azotemie prerenală modestă.

*Terapeutic și evolutiv* sînt făcute referiri la *cap. 3.1.12 și 3.1.13.*

### c. *Coma diabetică hiperosmolară*

Este o complicație rară, obișnuit întîlnită în tipul „adult“ de diabet zaharat. În diabetul juvenil, poate fi întîlnită cînd se administrează insuficientă insulină (cantități suficiente doar pentru corecția acidocetozei, dar nu și a hiperglicemiei !).

Se caracterizează *clinic* prin alterarea progresivă a senzoriului, pînă la comă, convulsii — uneori de tip jacksonian —, hemiplegie tranzitorie în unele cazuri.

*Biologic*, datele definitorii sînt :

- hiperglicemie severă (> 1 000 mg% !, însoțită de poliurie severă și semne de deshidratare acută marcată !) ;
- absența acidozei și cetozei ;
- osmolaritate plasmatică crescută ;
- nivele scăzute ale acizilor grași liberi.

În concluzie este de notat : mortalitatea mare (aprox. 50% !), asocierea frecventă cu infecții (pneumonii, septicemii cu germeni gramnegativi), prezența sindromului hemoragic, probabil consecință a CID (microtromboze diseminate post-mortem).

Pentru tratament vezi *3.1.12.*

### d. *Coma hepatică*

Se poate întîlni în următoarele situații :

- Insuficiența hepatică cronică cu shunturi portosistemice (perioade de stupor, comă, alte tulburări neurologice).
- Sindroamele ereditare hiperamoniemice ale sugarului (vezi cap. 3.5.4 ; acestea prezintă comă hepatică episodică ± convulsii).
- Sindromul Reye (caracterizat prin : encefalopatie acută toxică — ECA —, hepatomegalie rapid instalată, apariția icterului, infiltrare grasă hepatică, nivele serice crescute ale GOT și altor enzime hepatice, hiperamoniemie severă).

*Patogenic*, în aceste cazuri suferința neurologică este consecința perturbării metabolismului azotat. $NH_4^+$ și alte amine formate în intestin — ca urmare a acțiunii bacteriilor intestinale asupra proteinelor de aport alimentar sînt transportate în sîngele portal și nu sînt convertite în uree, fie datorită existenței shunturilor portosistemice, fie că există o insuficiență hepatocelulară. Hiperamoniemia interferă cu metabolismul cerebral într-un mod nu prea clar în prezent.

*Clinic*, se caracterizează prin :

- confuzie mentală inițial, asociată cu exagerarea sau diminuarea activității motorii și psihice ;

- somolență progresivă pînă la comă ;
- rigiditate variabilă — de tip extrapiramidal — fluctuentă a trunchiului și extremităților*, grimase, reflex de grasping, exagerarea sau asimetria reflexelor osteotendinoase, semnul Babinski, prezența convulsiilor locale sau generalizate ;
- asocierea frecventă a asterixis-ului (care stă la baza „flapping tremor"-ului) ;
- foetor hepatic.

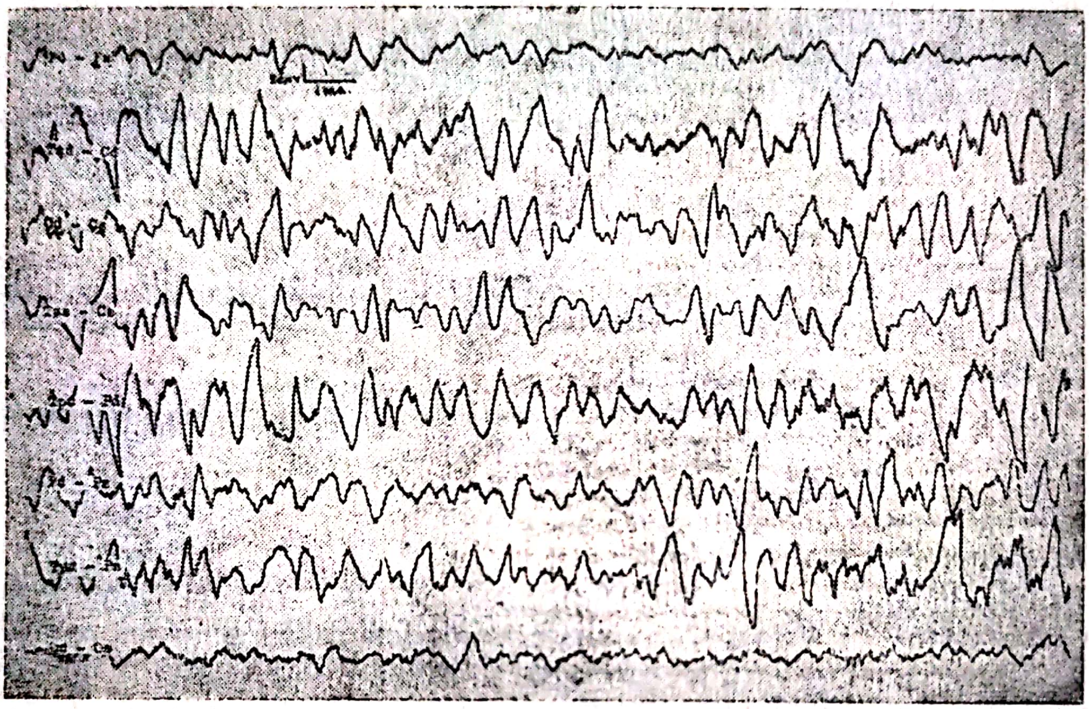


*Fig. 5.16.* **Anomalii EEG în banda delta, ample, difuze.**

*EEG* sînt prezente paroxisme de unde lente, bilateral sincrone, din grupul delta, inițial intricate cu activitate bioelectrică normală și care — pe măsură ce coma progresează — înlocuiesc traseul normal (fig. 5.16)

*Biologic*, hiperamoniemia este constantă, uneori considerabilă.

Coma hepatică poate dura zile sau săptămîni și deseori evoluează fatal.

*Principiile terapeutice* sînt :

- reducerea sau suprimarea aportului proteic al dietei ;
- curățirea „mecanică" a colonului (clisme înalte) ;
- administrarea p.o. de Neomicină sau Kanamicină care suprimă microorganismele producătoare de urează din colon ;
- folosirea lactulozei care acidifică conținutul colonic ;
- utilizarea — cu rezultate discutabile — a metodelor de epurare extracorporală (substanțe hemadsorbante, circulație încrucișată ș.a.) ;
- transplant hepatic (în stadiu încă experimental).

---

* Prezența spasmelor opoziționale — semnul Noica — sau a fenomenului „de roată dințată".

*Anatomopatologic*, în cazurile decedate, se evidențiază o creștere difuză a numărului și mărimii astrocitelor Alzheimer tip II în păturile profunde ale cortexului cerebral, nucleul lenticular, *substanția nigra*, nucleul roșu, nucleul dințat și nucleii pontini.

În afara situațiilor descrise mai sus, coma hepatică se întîlnește și în hepatitele acute severe, dar mecanismul patogenic este puțin cunocut. Nivelele amoniemiei sînt obișnuit crescute, dar semnificația lor este neclară din cauza prezenței unei constelații de anomalii metabolice asociate care pot interfera cu metabolismul cerebral. Semnificația prognostică este deosebit de severă.

*e. Coma uremică* (vezi cap. 1.16 și 1.17)

Perioade confuzionale episodice sau stupoare, însoțite de alte simptome neurologice sînt întîlnite relativ frecvent în multe boli renale acute sau cronice însoțite de insuficiență renală.

*Clinic*, **simptomatologia comei uremice, așa cum se întîlnește în** insuficiența renală cronică, se instalează progresiv și constă în :

- apatie, astenie, lipsă de atenție, iritabilitate ;
- apariția confuziei mentale, a tulburărilor percepției senzoriale, a halucinațiilor, a stuporului și comei. Aceste manifestări neurologice sînt totdeauna asociate cu fasciculații musculare și convulsii mioclonice, ca și cu convulsii tonicoclonice generalizate sau *asterixis* uneori ;
- foetor uremic ;
- prezența hiperpneei acidotice, a tulburărilor hidroelectrolitice, hipertensiunii arteriale ș.a.

Prognosticul este prost în insuficiența renală progresivă, ireversibilă, iar tratamentul constă în dializă cronică și/sau transplant renal.

*Patogenic*, au fost implicate mai multe perturbări, dar semnificația lor nu este clar stabilită în prezent :

- edemul cerebral (obișnuit absent însă !) ;
- hiperplazia astrocitelor plasmocitare (întîlnită în unele cazuri, dar nu de gradul aceleia din insuficiența hepatică) ;
- anomalii la nivel intracelular (restaurarea completă a funcției renale corectează sindromul neurologic ; în ce măsură acesta este produs prin retenția de acizi organici, creșterea nivelului fosfaților în LCR sau prin acțiunea altor toxine n-a fost demonstrat cu claritate).

De notat că introducerea metodelor terapeutice mai recente în insuficiența renală cronică a dus la descrierea unor tablouri de suferință neurologică noi, care pot avea în componența lor tulburări de conștiență : „sindromul de dezechilibru ionic“ sau „encefalopatia de dializă“, „demența de dializă“ suferințe neurologice la receptorii de transplant renal !

*f. Comele din tulburările hidroelectrolitice și ale echilibrului acido-bazic*

- *Coma din acidozele metabolice*

Acidozele metabolice severe ($pH_a < 7,30$ ; $pCO_2$ act $< 35$ mmHg, $HCO_3^-$s $< 10$ mEq/l) se însoțesc tipic de somnolență, stupor sau comă, însoțită de piele uscată și respirație Kussmaul.

Situațiile etiologice în care se întîlnesc comele acidotice sînt : diabetul zaharat (vezi mai sus), insuficiența renală (vezi mai sus), acidozele lactice (vezi fig. 3.4), intoxicațiile cu substanțe acide și anomaliile ere-

*Anatomopatologic,* în cazurile decedate, se evidențiază o creștere difuză a numărului și mărimii astrocitelor Alzheimer tip II în păturile profunde ale cortexului cerebral, nucleul lenticular, *substanția nigra*, nucleul roșu, nucleul dințat și nucleii pontini.

În afara situațiilor descrise mai sus, coma hepatică se întîlnește și în hepatitele acute severe, dar mecanismul patogenic este puțin cunocut. Nivelele amoniemiei sînt obișnuit crescute, dar semnificația lor este neclară din cauza prezenței unei constelații de anomalii metabolice asociate care pot interfera cu metabolismul cerebral. Semnificația prognostică este deosebit de severă.

*e. Coma uremică* (vezi cap. 1.16 și 1.17)

Perioade confuzionale episodice sau stupoare, însoțite de alte simptome neurologice sînt întîlnite relativ frecvent în multe boli renale acute sau cronice însoțite de insuficiență renală.

*Clinic*, simptomatologia comei uremice, așa cum se întîlnește în insuficiența renală cronică, se instalează progresiv și constă în :

- apatie, astenie, lipsă de atenție, iritabilitate ;
- apariția confuziei mentale, a tulburărilor percepției senzoriale, a halucinațiilor, a stuporului și comei. Aceste manifestări neurologice sînt totdeauna asociate cu fasciculații musculare și convulsii mioclonice, ca și cu convulsii tonicoclonice generalizate sau *asterixis* uneori ;
- foetor uremic ;
- prezența hiperpneei acidotice, a tulburărilor hidroelectrolitice, hipertensiunii arteriale ș.a.

Prognosticul este prost în insuficiența renală progresivă, ireversibilă, iar tratamentul constă în dializă cronică și/sau transplant renal.

*Patogenic*, au fost implicate mai multe perturbări, dar semnificația lor nu este clar stabilită în prezent :

- edemul cerebral (obișnuit absent însă !) ;
- hiperplazia astrocitelor plasmocitare (întîlnită în unele cazuri, dar nu de gradul aceleia din insuficiența hepatică) ;
- anomalii la nivel intracelular (restaurarea completă a funcției renale corectează sindromul neurologic ; în ce măsură acesta este produs prin retenția de acizi organici, creșterea nivelului fosfaților în LCR sau prin acțiunea altor toxine n-a fost demonstrat cu claritate).

De notat că introducerea metodelor terapeutice mai recente în insuficiența renală cronică a dus la descrierea unor tablouri de suferință neurologică noi, care pot avea în componența lor tulburări de conștiență : „sindromul de dezechilibru ionic“ sau „encefalopatia de dializă“, „demența de dializă“ suferințe neurologice la receptorii de transplant renal !

*f. Comele din tulburările hidroelectrolitice și ale echilibrului acido-bazic*

- *Coma din acidozele metabolice*

Acidozele metabolice severe ($pH_a < 7{,}30$ ; $pCO_2$ act $< 35$ mmHg, $HCO_3^-s < 10$ mEq/l) se însoțesc tipic de somnolență, stupor sau comă, însoțită de piele uscată și respirație Kussmaul.

Situațiile etiologice în care se întîlnesc comele acidotice sînt : diabetul zaharat (vezi mai sus), insuficiența renală (vezi mai sus), acidozele lactice (vezi fig. 3.4), intoxicațiile cu substanțe acide și anomaliile ereditare de metabolism (hiperamoniemiile, acidemia isovalerică, boala urinilor cu miros de sirop de arțar, aciduria metilmalonică, forma ketotică a hiperglicinemiei, acidemia propionică, deficitul de fosfatază acidă lizozomală, vezi 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5.

- *Coma din stările hiperosmolare*

Întîlnită în diabetul zaharat (vezi mai sus) sau în deshidratările acute hipernatremice, stările hiperosomolare au ca manifestări neurologice convulsiile, tremurăturile, coma.

- *Coma hiponatremică*[*]

Hiponatremia, întîlnită în intoxicația cu apă, bolile diareice acute severe ale sugarului[**], pierderile de sare digestive incorect înlocuite, sindroamele de pierdere de sare de cauză extradigestivă (de cauză renală sau suprarenală, vezi cap. 1.13.2.4. și 2.7.7.1), secreția inadecvată de hormon antidiuretic (cap. 3.18) se manifestă prin iritabilitate, hipotonie, cefalee, convulsii și alterarea conștienței (de la stupor la comă).

### g. *Coma din encefalopatia hipoxică*[***]

Este consecința stopului cardiorespirator.

Cauzele cele mai frecvente sînt :

- accidentele asfixice : înecul, strangularea, aspirarea de lichid de vărsături sau sînge, prezența corpilor străini în laringe, trahee ;
- intoxicația cu CO ;
- bolile care produc paralizia musculaturii respiratorii (sindromul Landry, sindromul Guillain-Barré) ;
- bolile care produc suferință cerebrală difuză severă (inclusiv stările de rău epileptic) ;
- șocul hipovolemic (inclusiv șocul hemoragic și traumatic), șocul neurogen, șocul cardiogen, șocul infecțios ;
- stopul cardiac în cursul anesteziei (rahianestezie sau anestezie de inhalație).

*Clinic*, în caz de hipoxie severă (stop cardiac) conștiența este pierdută în interval de cîteva secunde. Restaurarea conștienței și a celorlalte funcții cerebrale este însă completă dacă manevrele de reanimare restabilesc respirația, oxigenarea și funcția cardiacă într-un interval de maximum 3—5 minute de la instalarea stopului cardiac.

Dacă hipoxia persistă după acest interval de timp, se produc leziuni severe și ireversibile ale creierului, în special în zonele cu circulație marginală (*globus pallidum*, cerebel, hipocamp, lobii parieto-occipitali).

Bolnavii care demonstrează funcții intacte ale trunchiului cerebral la finele evenimentului hipoxic (reflexe ciliospinale și pupilare la lumină normale, „Doll's eye reflex“ intact, răspunsuri acustico-vestibulare normale) tind să aibă prognosticul cel mai bun în ceea ce privește reluarea conștienței și prognosticul tardiv legat de funcțiile cerebrale. Invers, absența acestor reflexe și fixitatea pupilelor sînt semne de prognostic prost.

---

[*] Hiponatremia determină hipoosmolaritatea plasmatică.

[**] Și hipokaliemia poate fi asociată cu somnolență, stupor, stări confuzionale.

[***] În afara perioadei neonatale pentru „Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală“, vezi capitolul „Nou-născutul“ (vol. V).

După resuscitarea şocului cardiorespirator, situaţiile în care se poate afla bolnavul pot fi astfel schematizate (după R. D. Adams):

α) *„Moartea cerebrală"*

După resuscitare, bolnavul prezintă comă profundă, cu hipotonie şi hiporeflectivitate completă, şi abolirea reflexelor de trunchi cerebral. Respiraţia spontană este absentă; numai activitatea cardiacă şi presiunea arterială sînt obişnuit mai mult sau mai puţin păstrate. Traseul EEG este izoelectric (fig. 5.17).

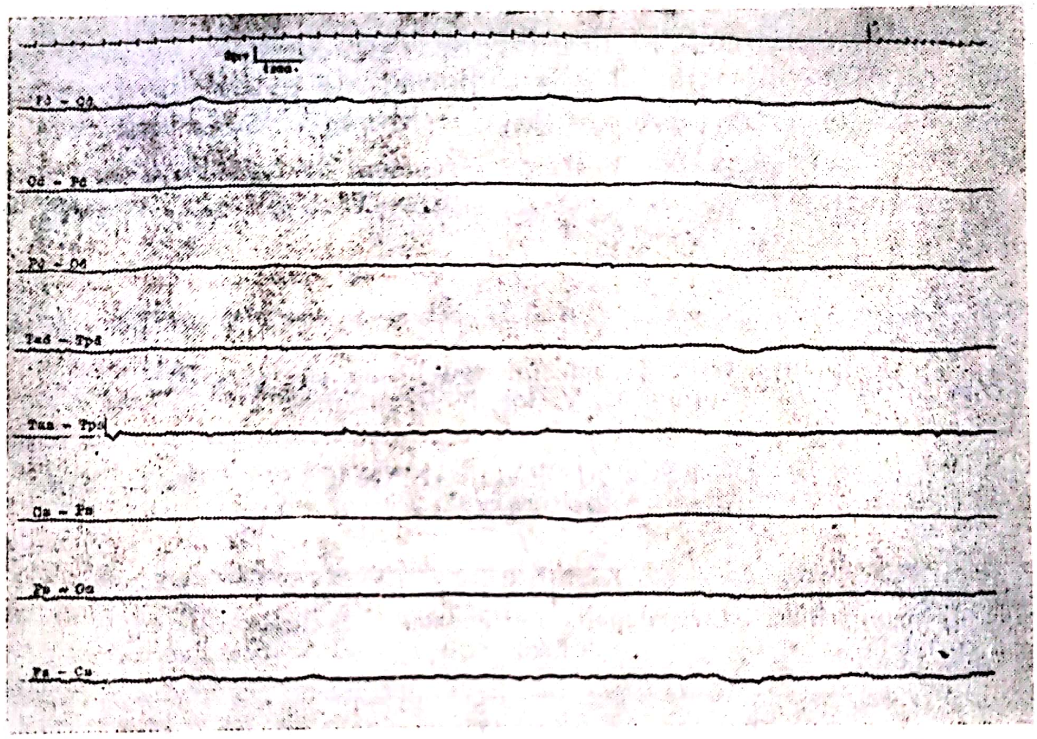


*Fig. 5.17.* Trasee EEG cu aspect plat, izoelectric.

„Moartea cerebrală" este totdeauna ireversibilă*. Necroptic, aproape toate ţesuturile cerebrale, cerebeloase şi ale trunchiului cerebral sînt distruse.

β) *Bolnav care a depăşit episodul anoxic, are circulaţia şi respiraţia stabilă, dar persistă starea de comă*

Globii oculari sînt uşor divergenţi, imobili, dar cu pupile reactive la lumină. Bolnavul este inert, — flacid — deşi membrele pot fi rigide — cu diminuarea reflexelor osteotendinoase. La cîteva minute de la reluarea funcţiei cardiorespiratorii poate prezenta convulsii tonico-clonice generalizate sau mioclonii localizate sau grupate.

Evoluţia ulterioară este în funcţie de severitatea leziunii cerebrale hipoxice:

- *în caz de leziuni severe*, coma persistă, se instalează spontan (sau provocat de excitaţii nociceptive) postura de decerebrare, semnul Babinski este prezent bilateral. Decesul se produce obișnuit în primele 24—48 ore după accidentul anoxic prin hipertermie progresivă, comă tot mai profundă și colaps circulator ;

---

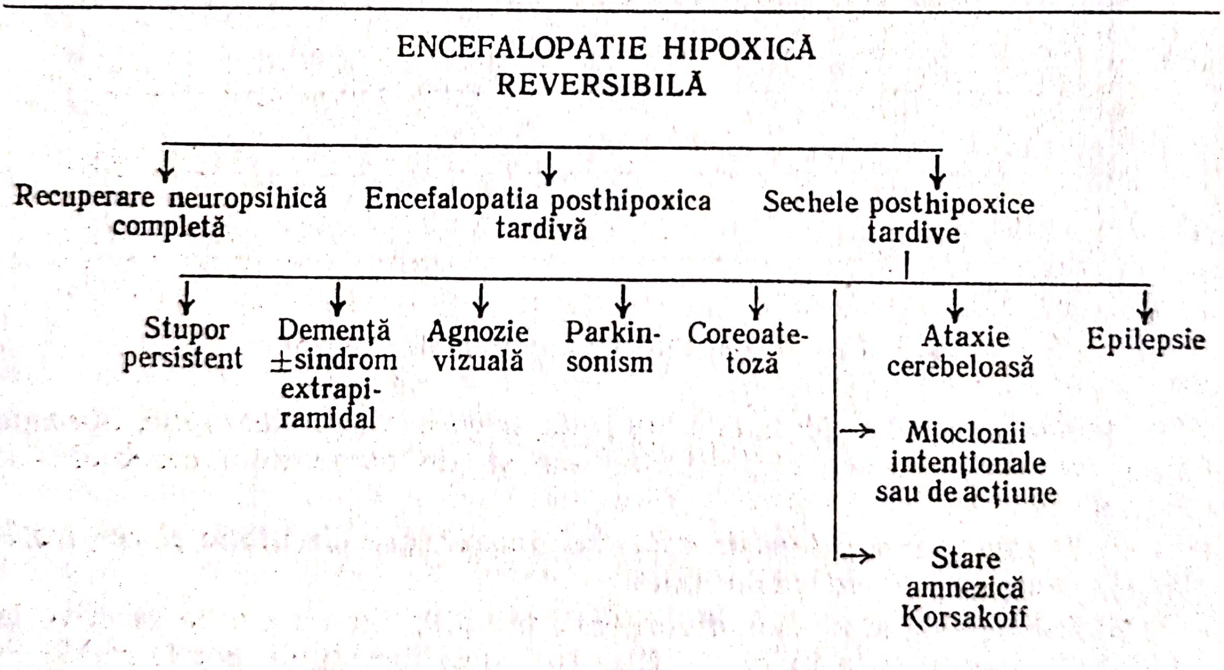
* Anestezia, intoxicaţiile cu deprimante ale SNC, hipotermia pot produce un tablou asemănător, dar deseori reversibil.

- *în caz de leziuni mai puțin severe, dar implicînd distrugeri neuronale parțiale sau masive ale cortexului și cortexului cerebelos,* structurile trunchiului cerebral rămînînd intacte, bolnavul poate supraviețui, dar în stare de „comă ireversibilă“ sau „stare vegetativă“ care poate dura săptămîni, luni sau ani de zile ;
- *în caz de leziuni ușoare* se produce ameliorarea progresivă după o perioadă de comă de durată variabilă. Se observă reluarea graduală a conștienței, persistența a diferite grade de confuzie mentală, agnozie vizuală, rigiditate piramidală sau tulburări ale motilității (mioclonii de acțiune sau intenționale, coreoatetoză).

Evoluția ulterioară poate fi spre recuperare neuropsihică completă sau spre persistența de sechele neuropsihice ireversibile (tabelul 5.9 și fig. 5.18).

*Tabelul 5.9*

**Evoluția tardivă a encefalopatiei hipoxice reversibile (după M. Victor, R. D. Adams)***


ENCEFALOPATIE HIPOXICĂ REVERSIBILĂ
Recuperare neuropsihică completă
Encefalopatia posthipoxica tardivă
Sechele posthipoxice tardive
Stupor persistent
Demență ±sindrom extrapiramidal
Agnozie vizuală
Parkinsonism
Coreoatetoză
Ataxie cerebeloasă
Mioclonii intenționale sau de acțiune
Stare amnezică Korsakoff
Epilepsie

---

* După M. Victor, R. D. Adams — Metabolic disease of the nervous system, cap. 371 in : Harrison's Principles of Internal Medicine“, ed. a 9-a, International Student Edition, Tokio, 1980, p. 1977—1985.

γ) *Encefalopatia tardivă posthipoxică*

Este rară și cu patogenie incertă.

Se caracterizează prin următoarea secvență tipică de fenomene patologice :

- accident asfixic cu pierdere a conştienţei ;
- reanimare cu reluarea — aparent completă — a funcţiilor cerebrale ;
- interval de latenţă (variabil, 2—21 zile) ;
- reapariţia semnelor neurologice : apatie, confuzie, iritabilitate, ocazional agitaţie sau tulburări maniacale ;

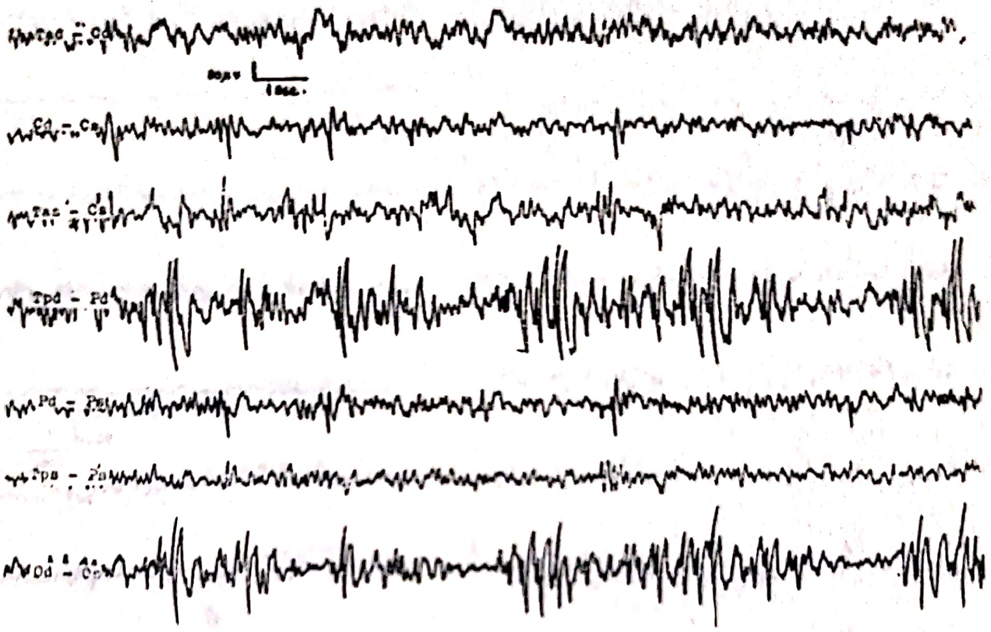


*Fig. 5.18.* **Focar electric iritativ parieto-temporo-occipital drept.**

— evoluţia ulterioară poate fi spre vindecare (mai rar) sau — mai frecvent — spre progresiunea sindromului neurologic, instalarea spasticităţii, a comei şi deces după 1—2 săptămîni de comă, în unele din aceste cazuri observîndu-se anatomopatologic demielinizare cerebrală difuză.

Mecanismul patogenic al encefalopatiei tardive posthipoxice se bănuieşte a fi blocarea sau epuizarea unor sisteme enzimatice în perioada de restaurare a metabolismului cerebral normal sau în condiţii de metabolism cerebral crescut (ca în caz de hipertermie).

h) *Coma din encefalopatia hipercapnică*

Bronhopneumopatiile cronice obstructive ale copilului, fibrozele pulmonare cronice interstiţiale, sindromul Pickwick şi alte stări în care centrul respirator răspunde anormal la acidoza respiratorie cronică (sindromul Ondine de exemplu) pot conduce — deşi mai rar ca la adult — la encefalopatia hipercapnică.

Deseori se găsesc asociate policitemia, cordul pulmonar cronic şi infecţia pulmonară supraadăugată.

*Clinic**, se caracterizează prin cefalee (generalizată sau localizată — frontal sau occipital bilateral) adesea intensă şi persistînd ore, edem papilar, instalarea progresivă a tulburării de conștiență (obnubilare, somnolență, confuzie, stupor, comă). Se asociază frecvent tremor de acțiune cu freovență rapidă, mioclonii ale mușchilor în stare de contracție susținută, ca și incapacitatea de a fixa postura sau de a executa mișcări voluntare din cauza unor scurte întreruperi, bruște, repetitive ale potențialelor musculare de acțiune (Asterixis)*.

---

* Este de subliniat rolul precipitant al administrării morfinei sau sedativelor SNC (care duc la deprimarea centrului respirator insensibil la $CO_2$) ca şi al administrării de oxigen (înlătură unicul stimul al centrului respirator).

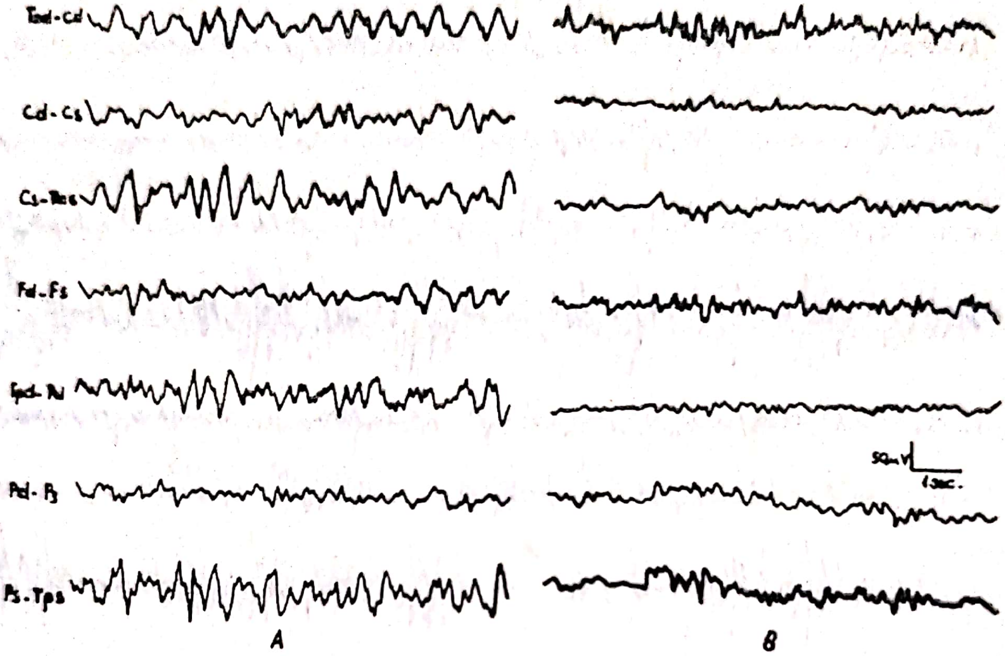


*Fig. 5.19.* A. Bufeuri de unde lente bilateral sincrone. B. Ameliorare netă după 6 luni interval.

Biologic, LCR are presiune crescută, $paCO_2 > 75$ mmHg, $SaO_2$ este cuprinsă între 85% și 40%, EEG se observă activitate lentă, uneori bilateral sincronă, din grupul delta sau theta (fig. 5.19).

Mecanismul patogenic — deși necunoscut în detaliu — pare să fie legat de „narcoza cu $CO_2$".

Evolutiv este de notat că hipercapnia rareori produce comă prelungită și nu duce la leziune cerebrală ireversibilă.

i) *Comele endocrine*

- *Insuficiența corticosuprarenaliană* (boala Addison) se manifestă prin perioade de confuzie mentală, stupor sau comă. Hipoglicemia, hipotensiunea arterială și diminuarea fluxului sanguin cerebral se crede că sînt mecanismele patogenice implicate, iar corecția lor are efecte favorabile asupra stării de conștiență, alături de tratamentul substitutiv.
- *Hipoparatiroidismul congenital* sau *cîștigat* se manifestă prin convulsii recurente (hipocalcemice) asociate sau nu cu tulburări de conștiență.
- *Hiperparatiroidismul*, caracterizat prin prezența unei hipercalcemii severe ($Ca_s > 15$ mg%) se poate însoți de somnolență, confuzie mentală și comă. De notat că și alte stări hipercalcemice (intoxicația cu vitamina D, de exemplu) pot prezenta manifestări neurologice similare.

---

* Asterixis. Întîlnim și în coma hepatică, coma uremică, rareori în alte tulburări metabolice.

### 5.6.2.3. COMELE DIN STĂRILE DE ȘOC ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Perturbarea conștienței este frecvent evenimentul preterminal în stările de șoc, indiferent de etiologie, ca și în insuficiența cardiacă terminală. Diagnosticul stării comatoase este ușor de stabilit în context.

### 5.6.2.4. COMELE DIN INFECȚIILE SEVERE CU LOCALIZARE EXTRACEREBRALĂ

Manifestări neurologice ca: delir, meningism, tresăriri musculare, convulsii și comă — în general tranzitorii — se intîlnesc în unele din infecțiile severe ale sugarului și copilului* : septicemiile cu pneumococ, meningococ, haemophilus influenzae, artritele septice cu streptococ ß hemolitic din grupul A, infecții urinare severe cu E. coli, febra tifoidă ș.a.

Patogenia stării comatoase — în multe din aceste cazuri — este legată de edemnul cerebral infecțios.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ADAMS R. A. — „Coma and related disturbances of consciousness“, cap. 22, p. 114—122, în: „Harrison's principles of Internal Medicine“, ediția a 8-a, International Student Edition, 1977.
2. CARTER S., GOLD A. P. — “Nervous System”, cap. 30, p. 1733—1749 și 1827—1834, în: A. M. Rudolph “Pediatrics”, ediția a 16-a, ACC, New York, 1977.
3. CHUSID J. G. — „Stupoarea și coma“, cap. 17, p. 788—790, în Brainard—Margen—Chatton: „Elemente practice de diagnostic și tratament“, Ed. Medicală, București, 1967.
4. FORFAR J., ARNEIL G. C. — “Textbook of Pediatrics”, p. 827—834, Churchill—Livingstone, Edinburgh—London, 1973.
5. GREEN M. — “Pediatric Diagnosis”, ed. a 3-a, p. 440—447, W. B. Saunders Co., Philadelphia—London—Toronto, 1980.
6. GRENIER B. et coll. — „La pédiatrie en poche“, p. 161—162, Doin Edit., Paris, 1979.
7. HAHN J. F. — „Cerebral edema and neurointensive care“ Ped. Clin. N. Amer., 27, 587, 1980.
8. HUAULT G. — „Conduit a tenir devant un enfant traumatisé du crane“, cap. 85, p. 344—351, în: Huault G. et coll. „Pédiatrie d'urgence“, Flammarion Med. Sci., Paris, 1977.
9. HUTTENLOCKER J. — “The comatose child”, p. 1408—1411, în Vaughan—McKay—Behrman: “Nelson Textbook of Pediatrics”, ediția a 12-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia—London—Toronto, 1979.
10. LAUGIER J., GOLD J. F. — „Coma“, cap. 80, p. 321—329, în: Huault G. et coll. „Pédiatrie d'urgence“, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1977.
11. MARDARE GH. — „Encefalopatia portală“, Ed. Junimea, Iași, 1979.
12. MOGOȘ GH. — „Intoxicațiile acute. Diagnostic și tratament“, p. 170—180, Ed. Medicală, București, 1981.
13. MORRISS F. C. — “Altered states of consciousness”, cap. 5, p. 26—30, în: Levin—Morriss—Moore, “A practical guide to pediatric intensive care”, C. V. Mosby Co., St. Louis—Toronto—London, 1979.

---

* În absența localizărilor meningocerebrale !

14. MOWAT P. A. — "Fulminant hepatic failure", cap. 7, p. 127—138, "Reye's syndrome", cap. 8, p. 138—150 "Inborn errors of metabolism causing hepatomegaly or disordered liver function", cap. 10, p. 162—201, în : Mowat P. A., "Liver Disorders in Childhood", Butterworths, London, 1979.

15. NELLHAUS G. — "Altered states of conciousness", cap. 21, p. 487—491, în Kempe H., Silver H., O'Brien D., "Current pediatric diagnosis and treatment", ediţia II-a, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1972.

16. NORONHA M. J. — "Coma", cap. 29, p. 320—325, în : Black J. A. "Pediatric emergencies", Butterworth, London, 1979.

17. POPA G. — „Vademecum de urgenţe medicale", p. 208—307, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981.

18. PENDEFUNDA GH. şi colab. — „Semiologie neurologică", p. 163—164, 174—205, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.

19. POPESCU V. — „Comele la copil". Diagnostic şi atitudine terapeutică", Pediatria, 28, 1—12, 1979.

20. POPESCU V., ARION C., DRAGOMIR D., STAMATE M. — „Curs de pediatrie. Neurologie pediatrică", p. 343—352, Litografia I.M.F., Bucureşti, 1981.

21. PREDESCU V. (sub red.) — „Psihiatrie", Edit. medicală, Bucureşti, 1976.

22. RUSU M. — „Explorarea clinică în neurochirurgie", p. 307—328, Ed. Junimea, Iaşi, 1980.

23. SCHURR P. H. — "Head injuries", cap. 30, p. 497—508, în : Rose, Lombroso "Pediatric Neurology", 1979.

24. SINCLAIR L. — "Metabolic disease in childhood", p. 53—96, 97—131, 132—151, 334—383, Blackwell Sci. Publ., Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1979.

25. TEODORESCU EXARCU I. (sub red.) — „Fiziologia şi fiziopatologia sistemului nervos", cap. „Fiziopatologia stării de conştienţă. Starea de comă", p. 888—916, Edit. medicală, Bucureşti, 1978.

26. VOICULESCU VL., STOICA E. — „Stările comatoase", Ed. medicală, Bucureşti, 1967.

27. VOLANSCHI D., VOLANSCHI-STERESCU MARGARETA — „Integrarea nervoasă şi tulburările ei", cap. 8, p. 543—546, în : Fiziopatologie, vol. I, sub redacţia prof. dr. doc. M. Saragea, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1981.